FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pramipexol Normon 0,26 mg comprimidos de liberación prolongada EFG.
Pramipexol Normon 0,52 mg comprimidos de liberación prolongada EFG.
Pramipexol Normon 1,05 mg comprimidos de liberación prolongada EFG.
Pramipexol Normon 1,57 mg comprimidos de liberación prolongada EFG.
Pramipexol Normon 2,1 mg comprimidos de liberación prolongada EFG.
Pramipexol Normon 2,62 mg comprimidos de liberación prolongada EFG.
Pramipexol Normon 3,15 mg comprimidos de liberación prolongada EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Pramipexol Normon 0,26 mg comprimidos de liberación prolongada EFG:
Cada comprimido de liberación prolongada contiene 0,375 mg de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato, equivalente a 0,26 mg de pramipexol.

Pramipexol Normon 0,52 mg comprimidos de liberación prolongada EFG:
Cada comprimido de liberación prolongada contiene 0,75 mg de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato, equivalente a 0,52 mg de pramipexol.

Pramipexol Normon 1,05 mg comprimidos de liberación prolongada EFG:
Cada comprimido de liberación prolongada contiene 1,5 mg de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato, equivalente a 1,05 mg de pramipexol.

Pramipexol Normon 1,57 mg comprimidos de liberación prolongada EFG:
Cada comprimido de liberación prolongada contiene 2,25 mg de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato, equivalente a 1,57 mg de pramipexol.

Pramipexol Normon 2,1 mg comprimidos de liberación prolongada EFG:
Cada comprimido de liberación prolongada contiene 3 mg de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato, equivalente a 2,1 mg de pramipexol.

Pramipexol Normon 2,62 mg comprimidos de liberación prolongada EFG:
Cada comprimido de liberación prolongada contiene 3,75 mg de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato, equivalente a 2,62 mg de pramipexol.

Pramipexol Normon 3,15 mg comprimidos de liberación prolongada EFG:
Cada comprimido de liberación prolongada contiene 4,5 mg de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato, equivalente a 3,15 mg de pramipexol.

Nota: Las dosis de pramipexol publicadas en la bibliografía hacen referencia a la forma sal. Por lo tanto, las dosis de pramipexol se expresarán tanto en forma de base como de sal (entre paréntesis).
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación prolongada.

Pramipexol Normon 0,26 mg de liberación prolongada son comprimidos de 9 mm blancos o casi blancos, cilíndricos, planos, con bordes biselados y presentan escrito en relieve 026 en una cara.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Pramipexol Normon 0,52 mg de liberación prolongada son comprimidos de 10 mm blancos o casi blancos, cilíndricos, biconvexos y presentan escrito en relieve 052 en una cara.

Pramipexol Normon 1,05 mg de liberación prolongada son comprimidos de 10 mm blancos o casi blancos, cilíndricos, biconvexos y presentan escrito en relieve 105 en una cara.

Pramipexol Normon 1,57 mg de liberación prolongada son comprimidos de 10 mm blancos o casi blancos, cilíndricos, biconvexos y presentan escrito en relieve 157 en una cara.

Pramipexol Normon 2,1 mg de liberación prolongada son comprimidos de 10 mm blancos o casi blancos, cilíndricos, biconvexos y presentan escrito en relieve 210 en una cara.

Pramipexol Normon 2,62 mg de liberación prolongada son comprimidos de 10 mm blancos o casi blancos, cilíndricos, biconvexos y presentan escrito en relieve 262 en una cara.

Pramipexol Normon 3,15 mg de liberación prolongada son comprimidos de 11 mm blancos o casi blancos, cilíndricos, planos, con bordes biselados y presentan escrito en relieve 315 en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Pramipexol Normon está indicado en adultos en el tratamiento de los signos y síntomas de la enfermedad de Parkinson idiopática, solo (sin levodopa) o en combinación con levodopa, es decir, durante el curso de la enfermedad, hasta las últimas etapas en las que el efecto de la levodopa desaparece o se convierte en irregular y se producen fluctuaciones del efecto terapéutico (fluctuaciones al final de la dosis o fluctuaciones "on/off").

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Pramipexol Normon comprimidos de liberación prolongada son una formulación oral de pramipexol de administración una vez al día.

Tratamiento inicial
Las dosis deben aumentarse gradualmente, partiendo de una dosis inicial diaria de 0,26 mg de base (0,375 mg de sal), que se incrementará cada 5-7 días. Siempre que los pacientes no experimenten reacciones adversas intolerables, la dosis debe titularse hasta alcanzar un efecto terapéutico máximo.

Pauta de escalada de dosis de Pramipexol Normon comprimidos de liberación prolongada		
Semana	Dosis diaria (mg de base)	Dosis diaria (mg de sal)
1	0,26	0,375
2	0,52	0,75
3	1,05	1,5

Si es necesario un incremento de dosis adicional, la dosis diaria se debe aumentar en 0,52 mg de base (0,75 mg de sal) a intervalos semanales, hasta una dosis máxima de 3,15 mg de base (4,5 mg de sal) por día. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la incidencia de somnolencia aumenta con dosis superiores a 1,05 mg de base (1,5 mg de sal) por día (ver sección 4.8).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Los pacientes que ya estén tomando Pramipexol Normon comprimidos pueden cambiar a Pramipexol Normon comprimidos de liberación prolongada de forma inmediata, a la misma dosis diaria. Tras el cambio a Pramipexol Normon comprimidos de liberación prolongada, la dosis debe ajustarse dependiendo de la respuesta terapéutica del paciente (ver sección 5.1).

Tratamiento de mantenimiento
La dosis individual debe estar comprendida entre 0,26 mg de base (0,375 mg de sal) y un máximo de 3,15 mg de base (4,5 mg de sal) diarios. Durante el aumento progresivo de dosis en ensayos pivotales, la eficacia se observó con una dosis inicial diaria de 1,05 mg de base (1,5 mg de sal). Ajustes adicionales en la dosificación deben realizarse en base a la respuesta clínica y la incidencia de reacciones adversas. En los ensayos clínicos, aproximadamente un 5% de los pacientes fueron tratados con dosis inferiores a 1,05 mg de base (1,5 mg de sal). En la enfermedad de Parkinson avanzada, pueden ser útiles dosis superiores a 1,05 mg de base (1,5 mg de sal) al día en pacientes, en los cuales se pretenda una reducción del tratamiento con levodopa. Se recomienda una reducción de la dosis de levodopa, tanto durante la escalada de dosis, como durante el tratamiento de mantenimiento con Pramipexol Normon, dependiendo de las reacciones de los pacientes individuales (ver sección 4.5).

Olvido de dosis
Cuando se olvida una dosis, se debe tomar Pramipexol Normon comprimidos de liberación prolongada dentro de las 12 horas del horario de toma habitual. Tras 12 horas, no se debe tomar la dosis olvidada sino que debe tomarse la dosis al día siguiente a la hora habitual.

Interrupción del tratamiento
La interrupción brusca de la terapia dopaminérgica puede conducir al desarrollo de síndrome neuroléptico maligno o de síndrome de abstinencia a agonistas de la dopamina. La dosis de pramipexol debe disminuirse en etapas de 0,52 mg de base (0,75 mg de sal) por día hasta llegar a una dosis de 0,52 mg de base (0,75 mg de sal). Posteriormente, la dosis se reducirá en etapas de 0,26 mg de base (0,375 mg de sal) por día (ver sección 4.4). No obstante, puede aparecer síndrome de abstinencia a agonistas de la dopamina durante la reducción progresiva y puede ser necesario un aumento temporal de la dosis antes de reanudar la reducción progresiva (ver sección 4.4).

Posología en pacientes con insuficiencia renal
La eliminación del pramipexol depende de la función renal. Para iniciar el tratamiento, se recomiendan las siguientes pautas posológicas:
Los pacientes con un aclaramiento de creatinina superior a 50 ml/min no requieren una reducción de la dosis diaria o de la frecuencia de las dosis.
En pacientes con un aclaramiento de creatinina entre 30 y 50 ml/min, el tratamiento debe iniciarse con 0,26 mg de Pramipexol Normon comprimidos de liberación prolongada en días alternos. Transcurrida una semana hay que tener cuidado y evaluar cautelosamente la respuesta terapéutica y la tolerancia antes de pasar a administrar una dosis diaria. Si es necesario un incremento de dosis adicional, las dosis diarias se deben aumentar en 0,26 mg de pramipexol base a intervalos semanales, hasta una dosis máxima de 1,57 mg de pramipexol base (2,25 mg de sal) por día.

No se recomienda administrar Pramipexol Normon comprimidos de liberación prolongada a pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min debido a que no hay datos disponibles para esta población de pacientes. En este caso debe considerarse el uso de Pramipexol Normon comprimidos.
Si la función renal se deteriora durante el tratamiento de mantenimiento, se deben seguir las recomendaciones mencionadas anteriormente.

Posología en pacientes con insuficiencia hepática
Es probable que no sea necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática, ya que aproximadamente el 90% del principio activo absorbido se excreta a través del riñón. Sin embargo, la influencia potencial de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de pramipexol no ha sido investigada.

Población pediátrica

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

No se ha establecido la seguridad y eficacia de pramipexol en niños menores de 18 años. El uso de Pramipexol Normon comprimidos de liberación prolongada en población pediátrica en enfermedad de Parkinson no es relevante.

Forma de administración

Los comprimidos deben ingerirse tragándose con agua, sin masticarlos, dividirlos o triturarlos. Los comprimidos pueden tomarse con o sin alimento y deben tomarse cada día sobre la misma hora.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluido en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Cuando se prescriba pramipexol a pacientes con enfermedad de Parkinson con insuficiencia renal, se sugiere una reducción de la dosis según lo indicado en la sección 4.2.

Alucinaciones:
Las alucinaciones constituyen una reacción adversa conocida en el tratamiento con agonistas dopaminérgicos y levodopa. Debe informarse a los pacientes de la posibilidad de que tengan alucinaciones (en su mayoría visuales).

Discinesia:
En el tratamiento combinado con levodopa de la enfermedad de Parkinson avanzada, pueden producirse discinesias durante la titulación inicial de la dosis de pramipexol. Si esto sucede, debe disminuirse la dosis de levodopa.

Distonía
Se ha notificado ocasionalmente distonía axial, incluidos antecolis, camptocormia y pleurototonos (síndrome de Pisa), en pacientes con enfermedades de Párkinson después de la dosis de inicio o tras el aumento progresivo de pramipexol. Aunque la distonía puede ser un síntoma de la enfermedad de Párkinson, los síntomas de estos pacientes han mejorado tras la reducción o la retirada del pramipexol. En caso de distonía, se deberá revisar la medicación dopaminérgica y valorar un ajuste de la dosis de pramipexol.

Episodios de sueño repentino y somnolencia:
Se ha asociado la administración de pramipexol con la aparición de somnolencia y episodios de sueño repentino, especialmente en pacientes con la enfermedad de Parkinson. Se han notificado episodios poco frecuentes de sueño repentino durante las actividades diarias, en algunas ocasiones sin señales de aviso previas. Debe informarse a los pacientes de este efecto adverso y aconsejarles precaución en la conducción o utilización de máquinas durante el tratamiento con pramipexol. Los pacientes que han presentado somnolencia y/o un episodio de sueño repentino no deben conducir o utilizar máquinas durante el tratamiento con pramipexol. Asimismo, se debe considerar una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento. Debido a posibles efectos aditivos, deberá tenerse especial precaución cuando los pacientes estén tomando otros medicamentos sedantes o alcohol, en combinación con pramipexol (ver secciones 4.5, 4.7 y 4.8).

Trastornos del control de los impulsos y comportamientos compulsivos:
En pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, incluyendo pramipexol, se han notificado casos de ludopatía, aumento de la libido e hipersexualidad. Además, los pacientes y cuidadores deben ser conscientes de que los pacientes pueden presentar otros síntomas conductuales de trastornos del control de los impulsos y compulsiones como la ingesta y la compra compulsiva. En estos casos se debe considerar una reducción de la dosis o la interrupción escalonada del tratamiento.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Pacientes con alteraciones psicóticas:
Los pacientes con alteraciones psicóticas sólo deben ser tratados con agonistas dopaminérgicos cuando los potenciales beneficios superen a los riesgos. Debe evitarse la administración concomitante de medicamentos antipsicóticos con pramipexol (ver sección 4.5).

Monitorización oftalmológica:
Se recomienda una monitorización oftalmológica a intervalos regulares o si se producen anomalías en la visión.

Enfermedad cardiovascular grave:
Debe tenerse precaución en caso de enfermedad cardiovascular grave. Se recomienda monitorizar la presión sanguínea, especialmente al inicio del tratamiento, debido al riesgo general de hipotensión ortostática asociada a la terapia dopaminérgica.

Síndrome neuroléptico maligno:
Ante la interrupción brusca del tratamiento dopaminérgico, se han notificado síntomas indicativos del síndrome neuroléptico maligno (ver sección 4.2).

Síndrome de disregulación de dopamina
El síndrome de disregulación de dopamina (SDD) es un trastorno adictivo que tiene como consecuencia el uso excesivo del medicamento en algunos pacientes tratados con medicamentos dopaminérgicos, incluido pramipexol. Antes de iniciar el tratamiento se debe advertir a los pacientes y a sus cuidadores del posible riesgo de desarrollar el SDD.

Síndrome de abstinencia a agonistas de la dopamina (SAAD)
Se ha notificado SAAD con los agonistas de la dopamina, incluido el pramipexol (ver sección 4.8). Para interrumpir el tratamiento en pacientes con enfermedad de Parkinson, el pramipexol debe reducirse progresivamente (ver sección 4.2). Algunos datos sugieren que los pacientes con trastornos del control de los impulsos y los que reciben una dosis diaria alta y/o dosis acumuladas altas de agonistas de la dopamina pueden tener un riesgo mayor de desarrollo de SAAD. Los síntomas de abstinencia pueden incluir apatía, ansiedad, depresión, cansancio, sudoración y dolor y no responden a la levodopa. Antes de reducir progresivamente e interrumpir el pramipexol, debe informarse a los pacientes sobre los posibles síntomas de abstinencia. Debe vigilarse estrechamente a los pacientes durante la reducción progresiva y la interrupción. En caso de síntomas de abstinencia intensos y/o persistentes, puede considerarse la readministración temporal de pramipexol con la dosis eficaz mínima.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Unión a proteínas plasmáticas
La unión de pramipexol a las proteínas plasmáticas es muy baja (< 20%), al igual que el metabolismo en humanos. Por consiguiente, son improbables las interacciones con otros medicamentos que afecten a la unión a proteínas plasmáticas o a la eliminación metabólica. Como los anticolinérgicos se eliminan principalmente por vía metabólica, el potencial de interacciones es limitado, si bien la interacción con anticolinérgicos no se ha investigado. No se han observado interacciones farmacocinéticas de la selegilina y la levodopa con el pramipexol.

Inhibidores/competidores de la vía de eliminación renal activa
La cimetidina redujo el aclaramiento renal del pramipexol en aproximadamente un 34%, presumiblemente debido a la inhibición del sistema de transporte secretor catiónico de los túbulos renales. Por lo tanto, los medicamentos sustratos o inhibidores de este mecanismo activo de eliminación renal, tales como cimetidina, amantadina, mexiletina, zidovudina, cisplatino, quinina, y procainamida, pueden interaccionar con el pramipexol, reduciendo el aclaramiento de pramipexol.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Debe considerarse la reducción de la dosis de pramipexol cuando estos medicamentos se administren conjuntamente con Pramipexol Normon.

Combinación con levodopa
Cuando Pramipexol Normon se administre en combinación con levodopa, se recomienda reducir la dosis de levodopa y mantener constante la dosis de otros medicamentos antiparkinsonianos mientras se incrementa la dosis de Pramipexol Normon.
Debido a posibles efectos aditivos, debe tenerse especial precaución cuando los pacientes estén tomando otros medicamentos sedantes o alcohol, en combinación con pramipexol (ver secciones 4.4, 4.7 y 4.8).

Medicamentos antipsicóticos
Debe evitarse la administración concomitante de medicamentos antipsicóticos con pramipexol (ver sección 4.4), p. ej. si se puede esperar antagonismo.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se ha investigado el efecto sobre el embarazo y la lactancia en humanos. El pramipexol no fue teratogénico en ratas ni conejos, pero fue embriotóxico en la rata a dosis tóxicas para las madres (ver sección 5.3). Pramipexol Normon no debe administrarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario, es decir si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Debido a que el tratamiento con Pramipexol Normon inhibe la secreción de prolactina en el ser humano, cabe esperar una inhibición de la lactancia. No se ha estudiado la excreción de pramipexol en la leche materna en mujeres. En ratas, la concentración de radioactividad relacionada con el principio activo fue mayor en la leche materna que en el plasma.
Debido a la ausencia de datos en humanos, Pramipexol Normon no debe ser utilizado durante la lactancia. Sin embargo, si su uso es imprescindible, debe interrumpirse la lactancia.

Fertilidad

No se han realizado estudios sobre el efecto en la fertilidad en humanos. En estudios con animales, el pramipexol afectó a los ciclos estrales y redujo la fertilidad de las hembras tal y como se esperaba para un agonista dopaminérgico. Sin embargo, estos estudios no indicaron efectos dañinos directos o indirectos respecto a la fertilidad de los machos.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La administración de Pramipexol Normon puede tener una influencia relevante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Pueden producirse alucinaciones o somnolencia.

Los pacientes en tratamiento con Pramipexol Normon que presenten somnolencia y/o episodios repentinos de sueño, serán advertidos de que no pueden conducir vehículos o realizar actividades en las que una disminución del estado de alerta pudiera ponerlos, a ellos o a otros, en riesgo de daño grave o muerte (p.ej. utilización de máquinas), hasta que tales episodios y/o la somnolencia dejen de producirse (ver sección 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo).

4.8. Reacciones adversas

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La mayoría de las reacciones adversas normalmente comienzan al inicio de la terapia y tienden a desaparecer en el transcurso del tratamiento.

En base al análisis agrupado de los ensayos controlados con placebo, que incluyen un total de 1.923 pacientes tratados con pramipexol y 1.354 pacientes con placebo, se notificaron reacciones adversas frecuentes en ambos grupos. El 63% de los pacientes con pramipexol y el 52% de los pacientes con placebo presentaron como mínimo una reacción adversa.

Las reacciones adversas se enumeran dentro de los intervalos de frecuencia (número de pacientes en los que se prevé que se presentará una reacción adversa) según la clasificación por órganos y sistemas, según las siguientes categorías: muy frecuente (≥ 1/10); frecuente (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuente (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Reacciones adversas más frecuentes:
Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas (≥ 5%) en pacientes con enfermedad de Parkinson, más frecuentes con tratamiento con pramipexol que con placebo, fueron náuseas, discinesia, hipotensión, mareo, somnolencia, insomnio, estreñimiento, alucinaciones, dolor de cabeza y fatiga. La incidencia de somnolencia se incrementa a dosis superiores a 1,5 mg de pramipexol sal por día (ver sección 4.2). Una reacción adversa más frecuente en combinación con levodopa fue la discinesia. La hipotensión puede producirse al inicio del tratamiento, especialmente si la dosis de pramipexol se titula demasiado rápido.

Tabla 1

Clasificación por órganos y sistemas	**Reacción adversa**
Infecciones e infestaciones	
Poco frecuentes	neumonía
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	sueños anormales, síntomas conductuales de trastornos del control de los impulsos y compulsiones, estado de confusión, alucinaciones, insomnio, inquietud
Poco frecuentes	compra compulsiva, delirio, hipersexualidad, trastornos de la libido, paranoia, ludopatía
Frecuencia no conocida	ingesta compulsiva, hiperfagia
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	mareo, discinesia, somnolencia
Frecuentes	amnesia, dolor de cabeza
Poco frecuentes	hipercinesia, episodios de sueño repentino, síncope
Trastornos oculares	
Frecuentes	alteraciones visuales incluyendo visión borrosa y disminución de la agudeza visual
Trastornos vasculares	
Muy frecuentes	hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Poco frecuentes	disnea
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	náuseas
Frecuentes	estreñimiento, vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Poco frecuentes	hipersensibilidad, prurito, exantema
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	fatiga, edema periférico

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)	síndrome de abstinencia de agonistas de la dopamina, incluyendo apatía, ansiedad, depresión, fatiga, sudoración y dolor
Exploraciones complementarias	
Frecuentes	disminución de peso
Poco frecuentes	aumento de peso

Somnolencia:
Pramipexol se asocia frecuentemente a somnolencia y se ha asociado con casos poco frecuentes de somnolencia excesiva durante el día y episodios de sueño repentino (ver también sección 4.4).

Trastornos de la libido:
Pramipexol puede estar asociado poco frecuentemente a trastornos de la libido (aumento o disminución).

Trastornos del control de los impulsos y comportamientos compulsivos:
En pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson incluyendo pramipexol, especialmente con dosis altas, se han observado signos de ludopatía, aumento de la libido e hipersexualidad, generalmente reversibles al disminuir la dosis o interrumpir el tratamiento (ver también sección 4.4).

En un estudio transversal de casos y controles y cribado retrospectivo, incluyendo 3.090 pacientes con la enfermedad de Parkinson, el 13,6% de todos los pacientes recibiendo tratamiento dopaminérgico o no dopaminérgico, tuvieron síntomas de un trastorno del control de los impulsos durante los seis últimos meses. Los síntomas observados incluyen ludopatía, compra compulsiva, ingesta compulsiva y trastorno sexual compulsivo (hipersexualidad). Los posibles factores de riesgo independientes de presentar un trastorno del control de los impulsos, incluyeron tratamientos dopaminérgicos y dosis más altas de tratamientos dopaminérgicos, edades más jóvenes (≤ 65 años), no estar casado e historial declarado de comportamiento ludopático en la familia.

Síndrome de abstinencia a agonistas de la dopamina

Pueden producirse efectos adversos no motores al reducir gradualmente la dosis o suspender los agonistas de la dopamina, incluido pramipexol. Los síntomas incluyen apatía, ansiedad, depresión, fatiga, sudoración y dolor (ver sección 4.4).

4.9. Sobredosis

No se dispone de experiencia clínica con sobredosis masiva. Las reacciones adversas esperadas serían aquellas relacionadas con el perfil farmacodinámico de un agonista dopaminérgico, incluyendo náuseas, vómitos, hipercinesia, alucinaciones, agitación e hipotensión. No hay un antídoto establecido para la sobredosis de un agonista dopaminérgico. En caso de aparecer signos de estimulación del sistema nervioso central, puede estar indicado un agente neuroléptico. El tratamiento de la sobredosis puede requerir medidas de soporte generales, así como lavado gástrico, administración de soluciones intravenosas, administración de carbón activado y monitorización electrocardiográfica.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: fármacos antiparkinsonianos, agonistas dopaminérgicos, código ATC: N04BC05.

Mecanismo de acción
El pramipexol es un agonista dopaminérgico con actividad intrínseca completa que se une con alta selectividad y especificidad a los receptores dopaminérgicos de la subfamilia D2, con afinidad preferente por los receptores D3.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

El pramipexol atenúa el déficit motor parkinsoniano por estimulación de los receptores dopaminérgicos en el cuerpo estriado. Estudios en animales han demostrado que el pramipexol inhibe la síntesis, liberación y recambio de la dopamina.

Efectos farmacodinámicos

En voluntarios humanos, se ha observado una reducción dosis-dependiente de la secreción de prolactina. En un ensayo clínico con voluntarios sanos en el que pramipexol comprimidos de liberación prolongada fue titulado más rápidamente (cada 3 días) de lo recomendado hasta 3,15 mg de pramipexol base (4,5 mg de sal) por día, se observó un aumento de la presión sanguínea y de la frecuencia cardíaca. Dichos efectos no se observaron en estudios con pacientes.

Eficacia clínica y seguridad en la enfermedad de Parkinson

En pacientes, pramipexol alivia los signos y síntomas de la enfermedad de Parkinson idiopática. Los ensayos clínicos controlados con placebo incluyeron aproximadamente 1.800 pacientes en estadios I-V de Hoehn y Yahr tratados con pramipexol. De ellos, aproximadamente 1.000 se encontraban en los estadios más avanzados, recibían tratamiento concomitante con levodopa y sufrían complicaciones motoras.

En la enfermedad de Parkinson inicial y avanzada, la eficacia de pramipexol en los ensayos clínicos controlados se mantuvo durante aproximadamente seis meses. En ensayos de continuación abiertos, de más de tres años de duración, no se observaron indicios de disminución de la eficacia. En un ensayo clínico doble ciego controlado de 2 años de duración, el tratamiento inicial con pramipexol retrasó significativamente el comienzo de complicaciones motoras y redujo su incidencia en comparación con el tratamiento inicial con levodopa. Este retraso en las complicaciones motoras con pramipexol debe ser sopesado frente a la mayor mejoría de la función motora con levodopa (medida según el cambio medio en la puntuación UPDRS). La incidencia total de alucinaciones y somnolencia fue generalmente superior durante la fase de escalado de dosis en el grupo de pramipexol. Sin embargo, no hubo diferencias significativas durante la fase de mantenimiento. Estos puntos deben ser considerados a la hora de comenzar el tratamiento con pramipexol en pacientes con la enfermedad de Parkinson. La seguridad y eficacia de pramipexol comprimidos de liberación prolongada en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson se evaluó en un programa multinacional de desarrollo farmacéutico consistente en tres estudios controlados aleatorizados. Dos estudios se llevaron a cabo en pacientes con enfermedad de Parkinson inicial y el otro estudio se realizó con pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada.

En un estudio doble ciego controlado con placebo que incluyó un total de 539 pacientes con enfermedad de Parkinson inicial se demostró la superioridad de pramipexol comprimidos de liberación prolongada frente al placebo tras 18 semanas de tratamiento en las variables primarias (puntuación UPDRS Partes II+III) y en las variables secundarias (impresión global clínica de mejoría (CGI-I) e impresión global de mejoría del paciente (PGI-I)). En pacientes tratados durante 33 semanas se observó mantenimiento de la eficacia. Según la evaluación de la puntuación UPDRS Partes II+III en la semana 33, pramipexol comprimidos de liberación prolongada no fue inferior a pramipexol comprimidos de liberación inmediata.
En un estudio doble ciego controlado con placebo que incluyó un total de 517 pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada tratados concomitantemente con levodopa se demostró la superioridad de pramipexol comprimidos de liberación prolongada frente al placebo tras 18 semanas de tratamiento tanto en las variables primarias (puntuación UPDRS Partes II+III) y en las variables secundarias (periodo de inmovilidad).

La eficacia y la tolerancia del cambio inmediato de pramipexol comprimidos a pramipexol comprimidos de liberación prolongada administrados a la misma dosis diaria se evaluó en un estudio clínico doble ciego en pacientes con enfermedad de Parkinson inicial.
La eficacia se mantuvo en 87 de los 103 pacientes que cambiaron a pramipexol comprimidos de liberación prolongada. De estos 87 pacientes, el 82,8% no cambiaron su dosis, el 13,8% la aumentó y el 3,4% la disminuyó.

En la mitad de los 16 pacientes que no cumplieron con los criterios para una eficacia mantenida en la puntuación UPDRS Parte II+III, el cambio del valor inicial no se consideró clínicamente relevante.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Sólo un paciente que cambió a pramipexol comprimidos de liberación prolongada experimentó una reacción adversa relacionada con el medicamento que condujo al abandono del tratamiento.

Población pediátrica
La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los estudios con pramipexol en todos los subgrupos de población pediátrica en enfermedad de Parkinson (ver sección 4.2 para información sobre uso pediátrico).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración oral, la absorción del pramipexol es rápida y completa. La biodisponibilidad absoluta es superior al 90%.

En un estudio de Fase I, en el que se evaluó pramipexol comprimidos de liberación inmediata y pramipexol comprimidos de liberación prolongada en ayunas, las concentraciones plasmáticas mínima y máxima (C_{min}, C_{max}) y la exposición (AUC) de la misma dosis diaria de pramipexol comprimidos de liberación prolongada administrados una vez al día y pramipexol comprimidos administrados tres veces al día, fueron equivalentes.

La administración una vez al día de pramipexol comprimidos de liberación prolongada causa fluctuaciones menos frecuentes en las concentraciones plasmáticas de pramipexol en 24 horas en comparación con la administración tres veces al día de pramipexol comprimidos de liberación inmediata.
Las concentraciones máximas en plasma se alcanzan sobre las 6 horas de la administración una vez al día de pramipexol comprimidos de liberación prolongada. El estado estacionario se alcanza como máximo a las 5 horas de dosificación continuada.

La administración conjunta con alimentos generalmente no afecta la biodisponibilidad de pramipexol. En voluntarios sanos una comida con elevado contenido en grasas indujo un aumento en la concentración máxima (C_{max}) del 24% aproximadamente tras la administración de una dosis única y del 20% aproximadamente tras la administración de dosis múltiples, y un retraso de unas 2 horas en el tiempo para alcanzar la concentración máxima. La exposición total (AUC) no se vio afectada por la ingesta concomitante de alimentos. El aumento en la C_{max} no se considera clínicamente relevante. A los pacientes participantes en estudios de Fase III en los que se estableció la seguridad y la eficacia de pramipexol comprimidos de liberación prolongada, se les indicó que tomaran la medicación del estudio independientemente de la ingesta de comida.

Así como el peso corporal no afecta el AUC, el volumen de distribución sí se ve afectado y en consecuencia las concentraciones máximas C_{max}. Una reducción del peso corporal de unos 30 kg resulta en un aumento de la C_{max} del 45%. Sin embargo, en estudios de Fase III en pacientes con enfermedad de Parkinson no se detectaron influencias significativas del peso corporal en el efecto terapéutico y la tolerancia de pramipexol comprimidos de liberación prolongada.
El pramipexol muestra una cinética lineal y una variabilidad inter-individual limitada de los niveles en plasma.

Distribución

En el ser humano, la unión a proteínas del pramipexol es muy baja (< 20%) y el volumen de distribución es grande (400 l). En la rata, se observaron elevadas concentraciones en tejido cerebral (aproximadamente 8 veces superiores en comparación con el plasma).

Metabolismo o Biotransformación

El pramipexol se metaboliza en el hombre sólo en una pequeña proporción.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Eliminación

La excreción renal de pramipexol inalterado constituye la vía principal de eliminación. Aproximadamente el 90% de la dosis marcada con C14 se elimina a través del riñón, mientras que en las heces se detecta menos del 2%. El aclaramiento total del pramipexol es aproximadamente de 500 ml/min y el aclaramiento renal aproximadamente de 400 ml/min. La semivida de eliminación (t½) oscila entre 8 horas en las personas jóvenes y 12 horas en pacientes de edad avanzada.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios de toxicidad a dosis repetidas mostraron que el pramipexol ejercía efectos funcionales que principalmente afectaban al SNC y al sistema reproductor de las hembras y probablemente eran el resultado de un efecto farmacodinámico excesivo del fármaco.

En el cerdo enano *minipig* se observaron disminuciones en la presión diastólica y sistólica y en la frecuencia cardíaca, y se percibió una tendencia a un efecto hipotensor en el mono.
Se han investigado en ratas y conejos los efectos potenciales del pramipexol sobre la función reproductora. El pramipexol no fue teratogénico en ratas ni en conejos pero resultó embriotóxico en la rata a dosis tóxicas para las madres. Debido a la selección de especies animales y a los limitados parámetros investigados, los efectos adversos del pramipexol sobre el embarazo y la fertilidad masculina no han sido totalmente dilucidados.

En ratas se ha observado un retraso en el desarrollo sexual (p. ej. separación del prepucio y apertura vaginal). Se desconoce la relevancia en humanos.

El pramipexol no fue genotóxico. En un estudio de carcinogénesis, las ratas macho desarrollaron hiperplasia de las células de Leydig y adenomas, cuya explicación radica en el efecto inhibidor del pramipexol sobre la secreción de prolactina. Este hallazgo no es clínicamente relevante en el hombre. El mismo estudio también demostró que, a dosis de 2 mg/kg (de sal) y superiores, el pramipexol se asociaba a una degeneración de la retina en ratas albinas. Este último hallazgo no se observó en ratas pigmentadas, ni en un estudio de carcinogénesis de 2 años de duración en ratón albino ni en ninguna de las demás especies investigadas.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Hipromelosa
Fosfato cálcico dibásico
Estearato de magnesio
Sílice coloidal anhidra

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister de Al/Al-PVC-OPA . Cada envase contiene 30 comprimidos.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS NORMON, S.A.
Ronda de Valdecarrizo, 6 – 28760 Tres Cantos – Madrid (ESPAÑA)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Octubre de 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2021

MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios