

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pramipexol Amneal 0,26 mg comprimidos de liberación prolongada EFG.

Pramipexol Amneal 1,05 mg comprimidos de liberación prolongada EFG.

Pramipexol Amneal 2,1 mg comprimidos de liberación prolongada EFG.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Pramipexol Amneal 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 Amneal 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 Amneal 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.

*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 Amneal 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.

Pramipexol Amneal 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 Amneal 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.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Pramipexol Amneal 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

### 4.2.1 Posología

Pramipexol Amneal 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 Amneal 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).

Los pacientes que ya estén tomando Pramipexol comprimidos pueden cambiar a Pramipexol Amneal comprimidos de liberación prolongada de forma inmediata, a la misma dosis diaria. Tras el cambio a Pramipexol Amneal 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 pivotaes, 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 Amneal, dependiendo de las reacciones de los pacientes individuales (ver sección 4.5).

#### *Olvido de dosis*

Cuando se olvida una dosis, se debe tomar Pramipexol Amneal 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. 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 0,26 mg de base (0,375 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).

#### *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 Amneal comprimidos de liberación prolongada en días alternos. Transcurrida una semana hay que tener cuidado y evaluar cuidadosamente 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 Amneal 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 comprimidos.

Si la función renal se deteriora durante el tratamiento de mantenimiento, se deben seguir las recomendaciones mencionadas anteriormente.

#### *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*

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

#### 4.2.2 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 incluidos en la sección 6.1.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Cuando se prescriba Pramipexol Amneal 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 Amneal. Si esto sucede, debe disminuirse la dosis de levodopa.

### 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 Amneal. Los pacientes que hayan presentado somnolencia y/o un episodio de sueño repentino no deben conducir o utilizar máquinas durante el tratamiento con Pramipexol Amneal. Asimismo, se debe considerar una reducción de la dosis o la interrupción permanente del tratamiento. 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 4.5, 4.7 y 4.8).

### Trastornos del control de los impulsos

Se debe monitorizar regularmente el desarrollo de trastornos del control de impulsos en los pacientes. Los pacientes y cuidadores deben ser conscientes de que pueden presentarse síntomas de trastornos del control de impulsos incluyendo ludopatía, aumento de la libido, hipersexualidad, gasto o compra compulsiva, atracones e ingesta compulsiva en pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos, incluyendo Pramipexol Amneal. Si estos síntomas se desarrollan, se debe considerar una reducción de la dosis o la interrupción escalonada del tratamiento.

### Manía y delirio

Se debe monitorizar regularmente el desarrollo de manía y delirio en los pacientes. Los pacientes y cuidadores deben ser conscientes de que pueden presentarse manía y delirio en pacientes tratados con pramipexol. Si se desarrollan dichos síntomas, se debe considerar una reducción de la dosis o la interrupción progresiva del tratamiento.

### 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).

### **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 interactuar con pramipexol, reduciendo el aclaramiento de pramipexol. Debe considerarse la reducción de la dosis de pramipexol cuando estos medicamentos se administren conjuntamente con Pramipexol Amneal.

#### Combinación con levodopa

Cuando Pramipexol Amneal 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 Amneal.

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**

#### 4.6.1 Embarazo

No se ha investigado el efecto sobre el embarazo y la lactancia en humanos. 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 Amneal 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.

#### 4.6.2 Lactancia

Debido a que el tratamiento con Pramipexol Amneal 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 Amneal no debe ser utilizado durante la lactancia.

Sin embargo, si su uso es imprescindible, debe interrumpirse la lactancia.

#### 4.6.3 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 Amneal puede tener una influencia relevante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Pueden producirse alucinaciones o somnolencia.

Los pacientes en tratamiento con Pramipexol Amneal 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).

### **4.8 Reacciones adversas**

#### Reacciones adversas esperadas

Cabe esperar las siguientes reacciones adversas durante el tratamiento con Pramipexol Amneal: sueños anormales, amnesia, síntomas conductuales de trastornos del control de los impulsos y compulsiones como la ingesta y la compra compulsiva, hipersexualidad y ludopatía, insuficiencia cardíaca, confusión, estreñimiento, delirio, delusión, mareo, discinesia, disnea, fatiga, alucinaciones, dolor de cabeza, hipo, hipercinesia, hiperfagia, hipotensión, secreción inadecuada de la hormona antidiurética, insomnio, trastornos de la libido, náuseas, paranoia, edema periférico, neumonía, prurito, exantema y otras manifestaciones de hipersensibilidad; inquietud, somnolencia, episodios de sueño repentino, síncope, alteraciones visuales incluyendo diplopía, visión borrosa y disminución de la agudeza visual, vómitos, disminución de peso incluyendo pérdida de apetito, aumento de peso.

En base al análisis agrupado de los ensayos controlados con placebo, que incluyen un total de 1.778 pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con pramipexol y 1.297 pacientes con placebo, se notificaron reacciones adversas frecuentes en ambos grupos. El 67% de los pacientes con pramipexol y el 54% de los pacientes con placebo presentaron como mínimo una reacción adversa.

Las reacciones adversas mostradas en la siguiente tabla son aquellas que se notificaron en un 0,1% o más de pacientes tratados con pramipexol y con una frecuencia significativamente superior en pacientes tratados con pramipexol que con placebo, o cuando el acontecimiento se consideró relevante desde el punto de vista

clínico. La mayoría de las reacciones adversas fueron de leves a moderadas, normalmente comenzaron al inicio de la terapia, y la mayoría tendieron a desaparecer en el transcurso del tratamiento.

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 ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuente ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ).

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas ( $\geq 5\%$ ) 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.

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Reacción adversa</b>
<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Poco frecuentes	neumonía
<b>Trastornos endocrinos</b>	
Poco frecuentes	secreción inadecuada de la hormona antidiurética <sup>1</sup>
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Frecuentes	sueños anormales, síntomas conductuales de trastornos del control de los impulsos y compulsiones, estado de confusión, alucinaciones, insomnio
Poco frecuentes	ingesta compulsiva <sup>1</sup> , compra compulsiva, delusión, hiperfagia <sup>1</sup> , hipersexualidad, trastornos de la libido, paranoia, ludopatía, inquietud, delirio
Raros	manía
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Muy frecuentes	mareo, discinesia, somnolencia
Frecuentes	dolor de cabeza
Poco frecuentes	amnesia, hipercinesia, episodios de sueño repentino, síncope
<b>Trastornos oculares</b>	
Frecuentes	alteraciones visuales incluyendo diplopia, visión borrosa y disminución de la agudeza visual
<b>Trastornos cardíacos</b>	
Poco frecuentes	insuficiencia cardíaca <sup>1</sup>
<b>Trastornos vasculares</b>	
Muy frecuentes	hipotensión
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Poco frecuentes	disnea, hipo
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy frecuentes	náuseas
Frecuentes	estreñimiento, vómitos
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Poco frecuentes	hipersensibilidad, prurito, exantema
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	

Frecuentes	fatiga, edema periférico
Exploraciones complementarias	
Frecuentes	disminución de peso incluyendo pérdida de apetito
Poco frecuentes	aumento de peso

<sup>1</sup>Este efecto adverso se ha observado en la experiencia postcomercialización. Con una certeza del 95%, la categoría de la frecuencia no es superior a poco frecuente, pero podría ser inferior. No es posible disponer de una estimación precisa de la frecuencia puesto que el efecto adverso no se registró en una base de datos de ensayos clínicos de 2.762 pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con pramipexol.

### 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 a trastornos de la libido (aumento o disminución).

### Trastornos del control de los impulsos

Los pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos incluyendo Pramipexol Amneal, pueden presentar ludopatía, aumento de la libido, hipersexualidad, gasto o compra compulsiva, atracones e ingesta compulsiva (ver 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 ( $\leq 65$  años), no estar casado e historial declarado de comportamiento ludopático en la familia.

### Insuficiencia cardíaca

Se ha notificado insuficiencia cardíaca en pacientes tratados con pramipexol durante los ensayos clínicos y en la experiencia postcomercialización. En un estudio farmacoepidemiológico, se asoció el uso de pramipexol a un aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca en comparación con el no uso de pramipexol (cociente de riesgos observado 1,86; IC 95 %, 1,21-2,85).

### Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

## **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

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.

Pramipexol atenúa el déficit motor parkinsoniano por estimulación de los receptores dopaminérgicos en el cuerpo estriado. Estudios en animales han demostrado que 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 los criterios de valoración de la eficacia primarios (puntuación UPDRS Partes II+III) y en criterios de valoración clave secundarios (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 los criterios de valoración de la eficacia primarios (puntuación UPDRS Partes II+III) y en los criterios de valoración clave secundarios (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.

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**

### 5.2.1 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  $C_{max}$ . Un peso corporal disminuido 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.

Pramipexol muestra una cinética lineal y una variabilidad interindividual limitada de los niveles en plasma.

### 5.2.2 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).

### 5.2.3 Metabolismo o Biotransformación

Pramipexol se metaboliza en el hombre sólo en pequeña proporción.

### 5.2.4 Eliminación

La excreción renal de pramipexol inalterado constituye la vía principal de eliminación. Aproximadamente el 90% de la dosis marcada con  $C^{14}$  se elimina a través del riñón, mientras que en las heces se detecta menos del 2%. El aclaramiento total de pramipexol es aproximadamente de 500 ml/min y el aclaramiento renal aproximadamente de 400 ml/min. La semivida de eliminación ( $t_{1/2}$ ) 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 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 de pramipexol sobre la función reproductora. 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 de 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.

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 inhibitorio de 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, 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 anhidro  
Estearato de magnesio  
Sílice coloidal anhidra

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

2 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

### **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**

Amneal Pharma Europe Limited  
70 Sir John Rogerson's Quay  
Dubín 2, Irlanda

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

Agosto 2015

## 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2015