

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

**pramipexol cinfa 0,18 mg comprimidos EFG**  
**pramipexol cinfa 0,7 mg comprimidos EFG**

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de **pramipexol cinfa 0,18 mg** contiene 0,18 mg de pramipexol base (como 0,25 mg de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato), 60,00 mg de manitol y 39,90 de almidón de maíz.

Cada comprimido de **pramipexol cinfa 0,7 mg** contiene 0,7 mg de pramipexol base (como 1,0 mg de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato), 119,50 mg de manitol y 79,80 de almidón de maíz.

*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.

Dosis (mg base/mg sal)	Aspecto
0,18/0,25	Blanco, oblongo, ranurado
0,7/1,0	Blanco, cilíndrico, ranurado, con código "PA" en relieve en una cara.

Todos los comprimidos se pueden fraccionar por la ranura en mitades iguales.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

pramipexol cinfa está indicado 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").

pramipexol cinfa está indicado en el tratamiento sintomático del Síndrome de Piernas Inquietas idiopático de moderado a grave, hasta una dosis de 0,54 mg de base (0,75 mg de sal) (ver sección 4.2).

#### 4.2 Posología y forma de administración

##### Enfermedad de Parkinson

Los comprimidos deben ingerirse por vía oral, tragándose con agua, y pueden tomarse con o sin alimento. La dosis diaria debe dividirse en dosis iguales, tres veces al día.

##### Tratamiento inicial:

Las dosis deben aumentarse gradualmente, partiendo de una dosis inicial diaria de 0,264 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 cinfa				
Semana	Dosis (mg de base)	Dosis diaria total (mg de base)	Dosis (mg de sal)	Dosis diaria total (mg de sal)
1	3 x 0,088	0,264	3 x 0,125	0,375
2	3 x 0,18	0,54	3 x 0,25	0,75
3	3 x 0,35	1,1	3 x 0,5	1,50

Si es necesario un incremento de dosis adicional, la dosis diaria se debe aumentar en 0,54 mg de base (0,75 mg de sal) a intervalos semanales, hasta una dosis máxima de 3,3 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 1,5 mg (de sal) por día (ver sección 4.8).

#### Tratamiento de mantenimiento:

La dosis individual de pramipexol debe estar comprendida entre 0,264 mg de base (0,375 mg de sal) y un máximo de 3,3 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 1,1 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 1,1 mg de base (1,5 mg de sal). En la enfermedad de Parkinson avanzada, pueden ser útiles dosis de pramipexol superiores a 1,1 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 cinfa, dependiendo de las reacciones de los pacientes individuales.

#### Interrupción del tratamiento:

La interrupción brusca de la terapia dopaminérgica puede conducir al desarrollo de un síndrome neuroléptico maligno. Por lo tanto, la dosis de pramipexol debe disminuirse en etapas de 0,54 mg de base (0,75 mg de sal) por día hasta llegar a una dosis de 0,54 mg de base (0,75 mg de sal). Posteriormente, la dosis se reducirá en etapas de 0,264 mg de base (0,375 mg de sal) por día (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 20 y 50 ml/min, la dosis diaria inicial de pramipexol cinfa de 0,176 mg de base (0,25 mg de sal) debe administrarse en dos tomas, comenzando con 0,088 mg de base (0,125 mg de sal) dos veces al día. No se debe exceder una dosis máxima diaria de 1,57 mg de pramipexol base (2,25 mg de sal).

En pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 20 ml/min, la dosis diaria de pramipexol cinfa debe administrarse como dosis única, comenzando con 0,088 mg de base (0,125 mg de sal) diarios. No se debe exceder una dosis máxima diaria de 1,1 mg de pramipexol base (1,5 mg de sal).

Si la función renal se deteriora durante el tratamiento de mantenimiento, la dosis diaria de pramipexol cinfa debe reducirse en el mismo porcentaje con que disminuye el aclaramiento de creatinina, es decir, si el aclaramiento de creatinina desciende en un 30%, la dosis diaria de pramipexol cinfa debe reducirse también en un 30%. La dosis diaria puede administrarse fraccionada en dos tomas, si el aclaramiento de creatinina oscila entre 20 y 50 ml/min, y en una única toma, si el aclaramiento de creatinina es inferior a 20 ml/min.

#### 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.

#### Síndrome de Piernas Inquietas

Los comprimidos deben ingerirse por vía oral, tragándose con agua, y pueden tomarse con o sin alimentos.

La dosis inicial recomendada de pramipexol es de 0,088 mg de base (0,125 mg de sal) administrada una vez al día, 2-3 horas antes de acostarse. En los pacientes que requieran un alivio sintomático adicional, la dosis puede incrementarse cada 4-7 días hasta un máximo de 0,54 mg de base (0,75 mg de sal) por día (como se muestra en la siguiente tabla).

Pauta posológica de pramipexol cinfa		
Etapa de titulación	Dosis única diaria por la noche (mg de base)	Dosis única diaria por la noche (mg de sal)
1	0,088	0,125
2*	0,18	0,25
3*	0,35	0,50
4*	0,54	0,75
* si es necesario		

Debido a que la eficacia a largo plazo de pramipexol en el tratamiento del Síndrome de Piernas Inquietas no ha sido suficientemente probada, la respuesta del paciente se debe evaluar después de tres meses de tratamiento y se debe reconsiderar la necesidad de continuar el tratamiento. Si el tratamiento se interrumpe más de unos pocos días debe reiniciarse titulando la dosis tal y como se indica arriba

#### Interrupción del tratamiento

Dado que la dosis diaria para el tratamiento del Síndrome de Piernas Inquietas no superará los 0,54 mg de base (0,75 mg de sal), el tratamiento con pramipexol cinfa se puede interrumpir sin necesidad de disminución gradual de la dosis. No pueden excluirse fenómenos de rebote (empeoramiento de los síntomas tras una repentina interrupción del tratamiento).

#### Posología en pacientes con insuficiencia renal

La eliminación de pramipexol depende de la función renal. Los pacientes con un aclaramiento de creatinina superior a 20 ml/min no requieren reducción de la dosis diaria. No se ha estudiado el uso de pramipexol en pacientes en hemodiálisis o en pacientes con insuficiencia renal grave.

#### Posología en pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática, ya que aproximadamente el 90% del principio activo absorbido se excreta a través del riñón.

#### Posología en niños y adolescentes

pramipexol cinfa no está recomendado para uso en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

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

Cuando se prescriba pramipexol cinfa 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 cinfa. Si esto sucede, debe disminuirse la dosis de levodopa. Si esto sucede, deberá 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 cinfa. Los pacientes que hayan presentado somnolencia y/o un episodio de sueño repentino no deben conducir o utilizar máquinas durante el tratamiento con pramipexol cinfa. 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 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.

#### 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).

#### Aumentación

Los informes publicados indican que el tratamiento del Síndrome de Piernas Inquietas con medicamentos

dopaminérgicos puede resultar en una aumentación. La aumentación se refiere a una aparición más temprana de los síntomas por la noche (o incluso por la tarde), una intensificación de los síntomas y una propagación de los síntomas hasta afectar a otras extremidades. Los ensayos clínicos controlados con pramipexol en pacientes con Síndrome de Piernas Inquietas generalmente no tuvieron la duración suficiente como para apreciar adecuadamente el fenómeno de la aumentación. En los ensayos clínicos controlados no se ha evaluado la frecuencia de la aumentación tras el uso prolongado de pramipexol ni la forma adecuada de tratar estos efectos.

#### **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 y mexiletina, pueden interactuar con el pramipexol, reduciendo el aclaramiento reducido de uno o ambos medicamentos. Debe considerarse la reducción de la dosis de pramipexol cuando estos medicamentos se administren conjuntamente con pramipexol cinfa.

##### Combinación con levodopa

Cuando pramipexol cinfa 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 cinfa.

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 Embarazo y lactancia**

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 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.

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

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

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

Pueden producirse alucinaciones o somnolencia.

Los pacientes en tratamiento con pramipexol cinfa que presenten somnolencia y/o episodios de sueño repentino deben ser advertidos de que no deben conducir o realizar actividades (p. ej. utilizar maquinaria) en las que una disminución del estado de alerta pudiera implicar un riesgo de daño grave o de muerte para ellos mismos u otros, hasta que dichos episodios de sueño recurrentes y la somnolencia se hayan resuelto (ver también secciones 4.4, 4.5 y 4.8).

#### 4.8 Reacciones adversas

##### Reacciones adversas esperadas

Cabe esperar las siguientes reacciones adversas durante el tratamiento con pramipexol cinfa: sueños anormales, amnesia, síntomas conductuales de trastornos del control de los impulsos y compulsiones como la ingesta y la compra compulsiva, hipersexualidad y ludopatía; confusión, estreñimiento, delirio, mareo, discinesia, disnea, fatiga, alucinaciones, dolor de cabeza, hipercinesia, hiperfagia, hipotensión, 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 visión borrosa y disminución de la agudeza visual, vómitos, disminución de peso, aumento de peso.

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 Tablas 1 y 2 muestran la frecuencia de reacciones adversas de los ensayos clínicos controlados con placebo en la enfermedad de Parkinson. y en el Síndrome de Piernas Inquietas. Las reacciones adversas mostradas en estas tablas 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 ( $< 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

##### Enfermedad de Parkinson, reacciones adversas más frecuentes

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.

Tabla 1: Enfermedad de Parkinson

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	

Poco frecuentes	neumonía
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
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
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Muy frecuentes	mareo, discinesia, somnolencia
Frecuentes	Amnesia, dolor de cabeza
Poco frecuentes	hipercinesia, episodios de sueño repentino, síncope
<b>Trastornos oculares</b>	
Frecuentes	alteraciones visuales incluyendo visión borrosa y disminución de la agudeza visual
<b>Trastornos vasculares</b>	
Muy frecuentes	hipotensión
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Poco frecuentes	disnea
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy frecuentes	nauseas
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
<b>Exploraciones complementarias</b>	
Frecuentes	Disminución de peso
Poco frecuentes	aumento de peso

#### Síndrome de Piernas inquietas, reacciones adversas más frecuentes

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas ( $\geq 5\%$ ) en pacientes con Síndrome de Piernas Inquietas tratados con pramipexol fueron náuseas, dolor de cabeza, mareo y fatiga. Las náuseas y la fatiga se notificaron con más frecuencia en mujeres tratadas con pramipexol (20,8% y 10,5%, respectivamente) que en hombres (6,7% y 7,3%, respectivamente).

Tabla 2: Síndrome de piernas inquietas

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa
<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Frecuencia no conocida	neumonía
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Frecuentes	sueños anormales, insomnio
Poco frecuentes	confusión, alucinaciones, trastornos de la libido, inquietud
Frecuencia no conocida	síntomas conductuales de trastornos del control de los impulsos y compulsiones como la ingesta y la compra compulsiva, hipersexualidad y ludopatía; delirio, hiperfagia, paranoia

<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Frecuentes	mareo, dolor de cabeza, somnolencia
Poco frecuentes	episodios de sueño repentino, síncope
Frecuencia no conocida	amnesia, discinesia, hipercinesia
<b>Trastornos oculares</b>	
Frecuentes	alteraciones visuales incluyendo visión borrosa y disminución de la agudeza visual
<b>Trastornos vasculares</b>	
Poco frecuentes	hipotensión
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Poco frecuentes	disnea
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy frecuentes	nauseas
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
Poco frecuentes	edema periférico
<b>Exploraciones complementarias</b>	
Poco frecuentes	disminución de peso, 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 ( $\leq 65$  años), no estar casado e historial declarado de comportamiento ludopático en la familia.

#### **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: agonistas dopaminérgicos, código ATC: N04BC05

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 D<sub>3</sub>.

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.

Se desconoce el mecanismo de acción del pramipexol en el tratamiento del Síndrome de Piernas Inquietas. Existen evidencias neurofarmacológicas que sugieren la implicación principalmente del sistema dopaminérgico.

En voluntarios humanos, se ha observado una reducción dosis-dependiente de la secreción de prolactina..

#### Ensayos clínicos 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 escalada de dosis en el grupo de pramipexol. Sin embargo, no hubo diferencia significativa 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.

#### Ensayos clínicos en el Síndrome de Piernas Inquietas

La eficacia de pramipexol se evaluó en cuatro ensayos clínicos controlados con placebo en aproximadamente 1000 pacientes con Síndrome de Piernas Inquietas idiopático de moderado a muy grave. La eficacia se demostró en ensayos clínicos controlados en pacientes tratados hasta 12 semanas. El mantenimiento del efecto no ha sido suficientemente investigado.

Las variables principales de eficacia fueron la variación media respecto al valor basal de la escala de evaluación del Síndrome de Piernas Inquietas (IRLS) y la impresión global clínica de mejoría (CGI-I). Para las dos variables principales se han observado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con dosis de pramipexol de 0,25 mg, 0,5 mg y 0,75 mg de pramipexol sal en comparación con placebo. Después de 12 semanas de tratamiento, el valor basal de IRLS mejoró de 23,5 a 14,1 puntos para el placebo y de 23,4 a 9,4 puntos para pramipexol (dosis combinadas). La diferencia media ajustada fue de -4,3 puntos (IC 95%: -6,4; -2,1 puntos, valor p < 0,0001). Las tasas de respuesta CGI-I (mejoradas, muy mejoradas) fueron 51,2% y 72,0% para placebo y pramipexol respectivamente (diferencia del 20% IC 95%: 8,1%; 31,8%, p<0,0005). La eficacia se observó con 0,088 mg de base (0,125 mg de sal) al día, después de la primera semana de tratamiento.

En un estudio de polisomnografía controlado con placebo durante 3 semanas, pramipexol redujo significativamente el número de movimientos periódicos de las extremidades mientras el paciente estaba acostado.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

Después de la administración oral, la absorción del pramipexol es rápida y completa. La biodisponibilidad absoluta es superior al 90% y las concentraciones máximas en plasma se alcanzan entre 1 y 3 horas. La administración conjunta con alimentos no redujo la magnitud pero sí la velocidad de absorción. El pramipexol muestra una cinética lineal y una variabilidad inter-individual limitada de los niveles en plasma. 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).

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

La excreción renal de pramipexol inalterado constituye la vía principal de eliminación. Aproximadamente el 90% de la dosis marcada con C<sup>14</sup> 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 (t<sub>1/2</sub>) oscila entre 8 horas en las personas jóvenes y 12 horas en ancianos.

## 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.

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 inhibitor 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**

manitol (E-421),  
almidón de maíz,  
sílice coloidal anhidra,  
povidona (E-1201),  
estearato de magnesio (E-470B).

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

2 años

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

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

blister de aluminio/aluminio.

Envases conteniendo 30 ó 100 comprimidos

.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase

.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Ninguna especial.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

LABORATORIOS CINFA, S.A.  
Olaz-Chipi, 10. Polígono Industrial Areta  
31620 Huarte-Pamplona (Navarra)  
ESPAÑA.

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

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

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**