1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

MIRAPEXIN 0,088 mg comprimidos
MIRAPEXIN 0,18 mg comprimidos
MIRAPEXIN 0,35 mg comprimidos
MIRAPEXIN 0,7 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

MIRAPEXIN 0,088 mg comprimidos
Cada comprimido contiene 0,125 mg de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato, equivalentes a 0,088 mg de pramipexol.

MIRAPEXIN 0,18 mg comprimidos
Cada comprimido contiene 0,25 mg de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato, equivalentes a 0,18 mg de pramipexol.

MIRAPEXIN 0,35 mg comprimidos
Cada comprimido contiene 0,5 mg de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato, equivalentes a 0,35 mg de pramipexol.

MIRAPEXIN 0,7 mg comprimidos
Cada comprimido contiene 1,0 mg de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato, equivalente a 0,7 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

MIRAPEXIN 0,088 mg comprimidos
Los comprimidos son blancos, planos, redondos y presentan un código en relieve (en una cara el código P6 y en la otra el símbolo de la compañía Boehringer Ingelheim).

MIRAPEXIN 0,18 mg comprimidos
Los comprimidos son blancos, planos, ovalados, ranurados en ambas caras y presentan un código en relieve (en una cara el código P7 y en la otra cara el símbolo de la compañía Boehringer Ingelheim). Los comprimidos se pueden dividir en mitades iguales.

MIRAPEXIN 0,35 mg comprimidos
Los comprimidos son blancos, planos, ovalados, ranurados en ambas caras y presentan un código en relieve (en una cara el código P8 y en la otra cara el símbolo de la compañía Boehringer Ingelheim). Los comprimidos se pueden dividir en mitades iguales.

MIRAPEXIN 0,7 mg comprimidos
Los comprimidos son blancos, planos, redondos, ranurados en ambas caras y presentan un código en relieve (en una cara el código P9 y en la otra cara el símbolo de la compañía Boehringer Ingelheim). Los comprimidos se pueden dividir en mitades iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

MIRAPEXIN 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*").

MIRAPEXIN está indicado en adultos 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

Posología

Enfermedad de Parkinson

La dosis diaria debe dividirse en dosis iguales, tres veces al día.

Tratamiento inicial
Las dosis deben aumentarse progresivamente, 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 ajustarse hasta alcanzar un efecto terapéutico máximo.

Pauta de aumento progresivo de la dosis de MIRAPEXIN				
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 la dosis en ensayos pivotales, la eficacia se observó con una dosis inicial diaria de 1,1 mg de base (1,5 mg de sal). Deben realizarse ajustes adicionales en la dosificación 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 el aumento progresivo de la dosis como durante el tratamiento de mantenimiento con MIRAPEXIN, dependiendo de las reacciones de los pacientes individuales (ver sección 4.5).

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 reducirse gradualmente 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

gradualmente en etapas de 0,264 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).

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 de entre 20 y 50 ml/min, la dosis diaria inicial de MIRAPEXIN debe administrarse en dos tomas, comenzando con 0,088 mg de base (0,125 mg de sal) dos veces al día (0,176 mg base/0,25 mg de sal 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 MIRAPEXIN debe administrase 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 MIRAPEXIN 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 MIRAPEXIN 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.

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 MIRAPEXIN no ha sido investigada.

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de MIRAPEXIN en niños menores de 18 años. El uso de MIRAPEXIN en la población pediátrica para la indicación de la enfermedad de Parkinson no es apropiado.

Síndrome de piernas inquietas

La dosis inicial recomendada de MIRAPEXIN 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). Se debe usar la dosis mínima eficaz (ver sección 4.4 *Aumento del síndrome de piernas inquietas*).

Pauta posológica de MIRAPEXIN		
Etapa de ajuste	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

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 ajustando la dosis tal y como se indica arriba.

Interrupción del tratamiento
Dado que la dosis diaria para el tratamiento del síndrome de piernas inquietas (SPI) no superará los 0,54 mg de base (0,75 mg de sal), el tratamiento con MIRAPEXIN se puede interrumpir sin necesidad de reducción gradual de la dosis. En un ensayo clínico controlado con placebo de 26 semanas de duración, se observaron fenómenos de rebote de los síntomas del SPI (empeoramiento de la gravedad de los síntomas en comparación con los niveles basales) en el 10 % de los pacientes (14 de 135) tras una repentina interrupción del tratamiento. Este efecto fue similar en todas las dosis.

Insuficiencia renal
La eliminación del 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 MIRAPEXIN en pacientes en hemodiálisis o en pacientes con insuficiencia renal grave.

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.

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

Síndrome de Tourette

Población pediátrica
No se recomienda usar MIRAPEXIN en niños y adolescentes menores de 18 años debido a que no se ha establecido la seguridad y la eficacia en esta población. MIRAPEXIN no debe usarse en niños o adolescentes con síndrome de Tourette debido a que el balance beneficio-riesgo es negativo para este trastorno (ver sección 5.1).

Forma de administración

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

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 MIRAPEXIN a un paciente 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 el ajuste inicial de la dosis de MIRAPEXIN. Si esto sucede, debe disminuirse la dosis de levodopa.

Distonía
Se ha notificado ocasionalmente distonía axial, incluidos antecolis, camptocormia y pleurotótonos (síndrome de Pisa), en pacientes con enfermedad de Parkinson después de la dosis de inicio o tras el aumento progresivo del pramipexol. Aunque la distonía puede ser un síntoma de la enfermedad de Parkinson, los síntomas de estos pacientes mejoraron 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 el 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 aconsejárseles precaución en la conducción o utilización de máquinas durante el tratamiento con MIRAPEXIN. Los pacientes que hayan presentado somnolencia y/o un episodio de sueño repentino no deben conducir o utilizar máquinas. Asimismo, se debe considerar una reducción de la dosis o la finalización del tratamiento. Debido a posibles efectos aditivos, debe tenerse precaución cuando los pacientes estén tomando otros medicamentos sedantes o alcohol en combinación con pramipexol (ver las secciones 4.5, 4.7 y 4.8).

Trastornos del control de impulsos
Se debe monitorizar regularmente el desarrollo de trastornos del control de impulsos en los pacientes. Debe informarse a los pacientes y cuidadores de que pueden presentarse síntomas conductuales de trastornos del control de impulsos tales como ludopatía, aumento de la libido, hipersexualidad, gasto o compra compulsivos, atracones e ingesta compulsiva en pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos, incluido MIRAPEXIN. Si estos síntomas se desarrollan, se debe considerar una reducción de la dosis o la interrupción gradual del tratamiento.

Manía y delirio
Se debe monitorizar regularmente el desarrollo de manía y delirio en los pacientes. Debe informarse a los pacientes y cuidadores de que puede 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 gradual del tratamiento.

Pacientes con alteraciones psicóticas
Los pacientes con alteraciones psicóticas solo 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 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.

Aumento del síndrome de piernas inquietas
El tratamiento del síndrome de piernas inquietas con pramipexol puede resultar en un aumento. El aumento 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.
El riesgo de aumento puede aumentar con dosis más altas. Antes del tratamiento, se debe informar a los pacientes de que se puede producir un aumento y se les debe indicar que se pongan en contacto con su médico si experimentan síntomas de aumento. Si se sospecha aumento, se debe considerar la posibilidad de ajustar la dosis a la dosis mínima eficaz o de interrumpir el tratamiento con pramipexol (ver las secciones 4.2 y 4.8).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Unión a proteínas plasmáticas
La unión del 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 con la selegilina y la levodopa.

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 que son inhibidores de esta vía de eliminación renal activa o que son eliminados por esta vía, tales como cimetidina, amantadina, mexiletina, zidovudina, cisplatino, quinina y procainamida, pueden interaccionar con el pramipexol, reduciendo el aclaramiento del pramipexol. Debe considerarse la reducción de la dosis de pramipexol cuando estos medicamentos se administren conjuntamente con MIRAPEXIN.

Combinación con levodopa
Cuando MIRAPEXIN 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 MIRAPEXIN.

Debido a posibles efectos aditivos, debe tenerse precaución cuando los pacientes estén tomando otros medicamentos sedantes o alcohol en combinación con pramipexol (ver las 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). No debe utilizarse MIRAPEXIN 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 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, MIRAPEXIN no debe utilizarse 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 realizados en 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

MIRAPEXIN puede tener una influencia importante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Pueden producirse alucinaciones o somnolencia.

Los pacientes en tratamiento con MIRAPEXIN 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 recurrentes y la somnolencia se hayan resuelto (ver también las secciones 4.4, 4.5 y 4.8).

4.8 Reacciones adversas

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

La mayoría de las reacciones adversas normalmente comienzan al inicio de la terapia y tienden 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 frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 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).

Enfermedad de Parkinson, reacciones adversas más frecuentes
Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas (≥ 5 %) en pacientes con enfermedad de Parkinson, más frecuentes con el tratamiento con pramipexol que con placebo, fueron náuseas, discinesia, hipotensión, mareo, somnolencia, insomnio, estreñimiento, alucinaciones, cefalea 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 ajusta demasiado rápido.

Tabla 1: Enfermedad de Parkinson

Sistema corporal	**Muy frecuentes (≥ 1/10)**	**Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)**	**Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)**	**Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)**	**Frecuencia no conocida**
Infecciones e infestaciones			neumonía		
Trastornos endocrinos			secreción inadecuada de la hormona antidiurética[1]		
Trastornos psiquiátricos		insomnio alucinaciones sueños anormales confusión síntomas conductuales de trastornos del control de los impulsos y compulsiones	compra compulsiva ludopatía inquietud hipersexualidad delusión trastornos de la libido paranoia delirio atracones[1] hiperfagia[1]	manía	
Trastornos del sistema nervioso	somnolencia mareo discinesia	cefalea	episodios de sueño repentino amnesia hipercinesia síncope		
Trastornos oculares		alteraciones visuales incluyendo diplopia visión borrosa disminución de la agudeza visual			
Trastornos cardiacos			insuficiencia cardiaca[1]		
Trastornos vasculares		hipotensión			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			disnea hipo		
Trastornos gastrointestinales	náuseas	estreñimiento vómitos			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			hipersensibilidad prurito exantema		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		fatiga edema periférico			síndrome de abstinencia a agonistas de la dopamina, incluyendo

					apatía, ansiedad, depresión, fatiga, sudoración y dolor
Exploraciones complementarias		disminución de peso incluyendo pérdida de apetito	aumento de peso		

[1] Este efecto adverso se ha observado en la experiencia poscomercialización. 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.

Síndrome de piernas inquietas, reacciones adversas más frecuentes

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas (≥ 5 %) en pacientes con síndrome de piernas inquietas tratados con pramipexol fueron náuseas, cefalea, mareo y fatiga. Las náuseas y la fatiga se notificaron con más frecuencia en mujeres tratadas con MIRAPEXIN (20,8 % y 10,5 %, respectivamente) que en hombres (6,7 % y 7,3 %, respectivamente).

Tabla 2: Síndrome de piernas inquietas

Sistema corporal	**Muy frecuentes (≥ 1/10)**	**Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)**	**Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)**	**Frecuencia no conocida**
Infecciones e infestaciones			neumonía[1]	
Trastornos endocrinos			secreción inadecuada de la hormona antidiurética[1]	
Trastornos psiquiátricos		insomnio sueños anormales	inquietud confusión alucinaciones trastornos de la libido delusión[1] hiperfagia[1] paranoia[1] manía[1] delirio[1] síntomas conductuales de trastornos del control de los impulsos y compulsiones[1] (tales como: compra compulsiva, ludopatía, hipersexualidad, atracones)	
Trastornos del sistema nervioso	Aumento del síndrome de piernas inquietas	cefalea mareo somnolencia	episodios de sueño repentino síncope discinesia amnesia[1] hipercinesia[1]	
Trastornos oculares			alteraciones visuales incluyendo disminución de la agudeza visual diplopia visión borrosa	
Trastornos cardiacos			insuficiencia cardiaca[1]	
Trastornos vasculares			hipotensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			disnea hipo	
Trastornos gastrointestinales	náuseas	estreñimiento vómitos		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			hipersensibilidad prurito exantema	

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		fatiga	edema periférico	síndrome de abstinencia a agonistas de la dopamina, incluyendo apatía, ansiedad, depresión, fatiga, sudoración y dolor
Exploraciones complementarias			disminución de peso incluyendo pérdida de apetito aumento de peso	

[1] Este efecto adverso se ha observado en la experiencia poscomercialización. 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 1.395 pacientes con síndrome de piernas inquietas tratados con pramipexol.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

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

Trastornos del control de impulsos
Los pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos, incluido MIRAPEXIN, pueden presentar ludopatía, aumento de la libido, hipersexualidad, gasto o compra compulsivos, atracones e ingesta compulsiva (ver sección 4.4).

En un estudio transversal de casos y controles y cribado retrospectivo que incluyó a 3.090 pacientes con la enfermedad de Parkinson, el 13,6 % de todos los pacientes que recibieron 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, atracones y trastorno sexual compulsivo (hipersexualidad). Los posibles factores de riesgo independientes de presentar trastornos 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 el pramipexol. Los síntomas incluyen apatía, ansiedad, depresión, fatiga, sudoración y dolor (ver sección 4.4).

Insuficiencia cardiaca
Se ha notificado insuficiencia cardiaca en pacientes tratados con pramipexol durante los ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización. En un estudio farmacoepidemiológico, se asoció el uso de pramipexol a un aumento del riesgo de insuficiencia cardiaca 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: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

No se dispone de experiencia clínica con una 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: N04B-C05.

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.

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, la liberación y el 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.

Efectos farmacodinámicos
En voluntarios humanos, se ha observado una reducción dosis-dependiente de la prolactina. En un ensayo clínico con voluntarios sanos en el que MIRAPEXIN comprimidos de liberación prolongada fue ajustado 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 cardiaca. Dichos efectos no se observaron en estudios con pacientes.

Eficacia clínica y seguridad en la enfermedad de Parkinson
En pacientes, el pramipexol atenúa los signos y síntomas de la enfermedad de Parkinson idiopática. Los ensayos clínicos controlados con placebo incluyeron aproximadamente a 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, recibieron tratamiento concomitante con levodopa y sufrieron complicaciones motoras.

En la enfermedad de Parkinson inicial y avanzada, la eficacia del pramipexol en los ensayos clínicos controlados se mantuvo durante aproximadamente 6 meses. En ensayos de continuación abiertos de más de 3 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 aumento progresivo de la dosis en el grupo del pramipexol. Sin embargo, no hubo una 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.

Población pediátrica
La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con MIRAPEXIN en todos los grupos de la población pediátrica en la enfermedad de Parkinson (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Eficacia clínica y seguridad en el síndrome de piernas inquietas
La eficacia del pramipexol se evaluó en cuatro ensayos clínicos controlados con placebo en aproximadamente 1.000 pacientes con síndrome de piernas inquietas idiopático de moderado a muy grave.

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 de la impresión global clínica de mejoría (CGI-I). Para las dos variables principales se han observado diferencias estadísticamente significativas en los grupos con dosis de pramipexol de 0,25 mg, 0,5 mg y 0,75 mg de pramipexol sal en comparación con el 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 el pramipexol (dosis combinadas). La diferencia media ajustada fue de –4,3 puntos (IC 95 %: –6,4; –2,1 puntos, valor de $p < 0,0001$). Las tasas de respuesta CGI-I (mejor, mucho mejor) fueron 51,2 % y 72,0 % para el placebo y el 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, MIRAPEXIN redujo significativamente el número de movimientos periódicos de las extremidades mientras el paciente estaba acostado.

La eficacia se evaluó en un ensayo clínico controlado con placebo a más largo plazo. Tras 26 semanas de tratamiento, hubo una reducción media ajustada de la puntuación total de la escala IRLS de 13,7 y 11,1 puntos en los grupos del pramipexol y del placebo, respectivamente, con una diferencia media entre tratamientos de –2,6 estadísticamente significativa ($p = 0,008$). Las tasas de respuesta CGI-I (moderadamente mejor, mucho mejor) fueron 50,3 % (80/159) y 68,5 % (111/162) para el placebo y el pramipexol, respectivamente ($p = 0,001$), correspondientes a un número necesario de pacientes a tratar (NNT) de 6 (IC 95 %: 3,5; 13,4).

Población pediátrica
La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con MIRAPEXIN en uno o más grupos de la población pediátrica en el síndrome de piernas inquietas (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Eficacia clínica y seguridad en el síndrome de Tourette
La eficacia del pramipexol (0,0625-0,5 mg/día) en pacientes pediátricos de entre 6 y 17 años con síndrome de Tourette se evaluó en un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y de dosis flexible, de 6 semanas de duración. Un total de 63 pacientes fueron aleatorizados (43 al grupo del pramipexol, 20 al grupo del placebo). La variable principal fue el cambio respecto al valor basal de la puntuación total de tics (TTS) de la Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS). No se observaron diferencias para el pramipexol en comparación con el placebo tanto para la variable principal como para el resto de variables secundarias incluyendo la puntuación total YGTSS, la impresión global de mejoría del paciente (PGI-I), la impresión global clínica de mejoría (CGI-I) o las impresiones globales

clínicas de gravedad de la enfermedad (CGI-S). Los efectos adversos presentes al menos en el 5 % de los pacientes del grupo del pramipexol y los más comunes en pacientes tratados con pramipexol que en pacientes tratados con placebo fueron: cefalea (27,9 %, placebo 25,0 %), somnolencia (7,0 %, placebo 5,0 %), náuseas (18,6 %, placebo 10,0 %), vómitos (11,6 %, placebo 0,0 %), dolor abdominal superior (7,0 %, placebo 5,0 %), hipotensión ortostática (9,3 %, placebo 5,5 %), mialgia (9,3 %, placebo 5,0 %), trastornos del sueño (7,0 %, placebo 0,0 %), disnea (7,0 %, placebo 0,0 %) e infecciones del tracto respiratorio superior (7,0 %, placebo 5,0 %). Otros efectos adversos significativos que condujeron a la interrupción de la medicación del estudio para pacientes tratados con pramipexol fueron estado de confusión, trastornos del habla y agravamiento de la enfermedad (ver sección 4.2).

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 % y las concentraciones máximas en plasma se alcanzan en un plazo de entre 1 y 3 horas. La administración conjunta con alimentos no redujo la magnitud pero sí la velocidad de absorción del pramipexol. El pramipexol muestra una cinética lineal y una variabilidad interindividual 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).

Biotransformación
El pramipexol se metaboliza en el hombre solo en una pequeña proporción.

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 ($t_{½}$) oscila entre 8 horas en las personas jóvenes y 12 horas en los 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 que probablemente eran el resultado de un efecto farmacodinámico excesivo del pramipexol.

En el cerdo enano *minipig* se observaron disminuciones en la presión diastólica y sistólica y en la frecuencia cardiaca, 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 (es decir, 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 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 ratones albinos ni en ninguna de las demás especies investigadas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Manitol
Almidón de maíz
Sílice coloidal anhidra
Povidona K 25
Estearato de magnesio

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 ºC.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísters de OPA/aluminio/PVC-aluminio.
Cada tira blíster contiene 10 comprimidos.
Envases con 3 o 10 tiras blíster (30 o 100 comprimidos).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

MIRAPEXIN 0,088 mg comprimidos
EU/1/97/051/001-002

MIRAPEXIN 0,18 mg comprimidos
EU/1/97/051/003-004

MIRAPEXIN 0,35 mg comprimidos
EU/1/97/051/011-012

MIRAPEXIN 0,7 mg comprimidos
EU/1/97/051/005-006

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

Fecha de la primera autorización: 23/febrero/1998
Fecha de la última renovación: 23/febrero/2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

05/enero/2024

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu.

11. PRESENTACIONES Y PRECIO

MIRAPEXIN 0,18 mg comprimidos, 100 comprimidos, PVP IVA: 25,40 €;
MIRAPEXIN 0,18 mg comprimidos, 30 comprimidos, PVP IVA: 7,62 €;
MIRAPEXIN 0,7 mg comprimidos, 100 comprimidos, PVP IVA: 98,75 €;
MIRAPEXIN 0,7 mg comprimidos, 30 comprimidos, PVP IVA: 29,63 €.

12. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN

Con receta médica. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. Aportación reducida.