

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

INTAXEL ER COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 0,375 mg

Bioequivalencia: Este producto farmacéutico ha demostrado equivalencia terapéutica.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Intaxel ER Comprimidos de Liberación Prolongada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

• **INTAXEL ER COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 0,375 mg**

Cada comprimido de Liberación Prolongada contiene: 0,375 mg de Pramipexol diclorhidrato monohidrato (equivalente a 0,26 de Pramipexol)

Excipientes: Hipromelosa 2208 polvo granular, Fosfato de calcio dibásico anhidro, Hipromelosa 2208 polvo fibroso, Estearato de magnesio, Dióxido de silicio coloidal, c.s.

• **INTAXEL ER COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 0,75 mg**

Cada comprimido de Liberación Prolongada contiene: 0,75 mg de Pramipexol diclorhidrato monohidrato (equivalente a 0,52 de Pramipexol)

Excipientes: Hipromelosa 2208 polvo granular, Fosfato de calcio dibásico anhidro, Hipromelosa 2208 polvo fibroso, Estearato de magnesio, Dióxido de silicio coloidal, c.s.

• **INTAXEL ER COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 1,5 mg**

Cada comprimido de Liberación Prolongada contiene: 1,5 mg de Pramipexol diclorhidrato monohidrato (equivalente a 1,05 de Pramipexol)

Excipientes: Hipromelosa 2208 polvo granular, Fosfato de calcio dibásico anhidro, Hipromelosa 2208 polvo fibroso, Estearato de magnesio, Dióxido de silicio coloidal, c.s.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos de Liberación Prolongada

• **INTAXEL ER COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 0,375 mg**

• **INTAXEL ER COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 0,75 mg**

• **INTAXEL ER COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 1,5 mg**

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**INTAXEL ER COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 0,375 mg**

~~Intaxel ER está indicado en adultos para 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.~~

Intaxel ER está indicado para el tratamiento de los signos y síntomas de la Enfermedad de Parkinson Idiopática. Pueden ser empleados como único tratamiento en la fase inicial o puede darse en combinación con levodopa en etapas avanzadas de la enfermedad. Intaxel comprimidos está indicado para el tratamiento sintomático del Síndrome de Piernas Inquietas idiopático moderado a severo.

4.2 Posología y forma de administración**Posología**

Intaxel ER comprimidos de liberación prolongada es 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 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 comprimidos de liberación prolongada de forma inmediata, a la misma dosis diaria. Tras el cambio a Pramipexol 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 de Pramipexol 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 pivetales, 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 de Pramipexol superiores a 1,05 mg de base (1,5 mg de sal) al día en pacientes, en los cuales se~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

INTAXEL ER COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 0,375 mg

~~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, dependiendo de las reacciones de los pacientes individuales (ver sección 4.5).

Olvido de dosis

Cuando se olvida una dosis, se debe tomar Intaxel ER 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 0,52 mg de base (0,75 mg de sal). Posteriormente, la dosis se reducirá en etapas de 0,26 mg de base (0,375 mg de sal) por día (ver sección 4.4).

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 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 (0,375 mg de sal) 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 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 comprimidos de liberación prolongada en población pediátrica en enfermedad de Parkinson no es relevante.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

INTAXEL ER COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 0,375 mg

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 formulación

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

Alucinaciones

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

Discinesia

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

Episodios de sueño repentino y somnolencia

Se ha asociado la administración de Pramipexol con la aparición de somnolencia y episodios de sueño repentino, especialmente en pacientes con la enfermedad de Parkinson. Se han notificado episodios poco frecuentes de sueño repentino durante las actividades diarias, en algunas ocasiones sin señales de aviso previas. Debe informarse a los pacientes de este efecto adverso y aconsejarles precaución en la conducción o utilización de máquinas durante el tratamiento con Pramipexol. Los pacientes que hayan presentado somnolencia y/o un episodio de sueño repentino no deben conducir o utilizar máquinas durante el tratamiento con Pramipexol. Asimismo, se debe considerar una reducción de la dosis o la interrupción 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 impulsos

Debe monitorizarse 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. Si estos síntomas se desarrollan, se debe considerar una reducción de la dosis o la interrupción escalonada del tratamiento.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

INTAXEL ER COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 0,375 mg

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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

INTAXEL ER COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 0,375 mg

Combinación con Levodopa

Cuando Pramipexol 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.

Debido a posibles efectos aditivos, debe tenerse especial precaución cuando los pacientes estén tomando otros medicamentos sedantes o alcohol, en combinación con Pramipexol (ver secciones 4.4, 4.7 y 4.8).

Medicamentos antipsicóticos

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

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, Pramipexol no debe ser utilizado durante la lactancia. Sin embargo, si su uso es imprescindible, debe interrumpirse la lactancia.

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La administración de Pramipexol puede tener una influencia relevante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Pueden producirse alucinaciones o somnolencia

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**INTAXEL ER COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 0,375 mg**

Los pacientes en tratamiento con Pramipexol 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 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: sueños anormales, amnesia, síntomas conductuales de trastornos del control de los impulsos y compulsiones como atracones y compra compulsiva, hipersexualidad y ludopatía, insuficiencia cardíaca, confusión, estreñimiento, delirio, 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 Tabla N°1 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, en base a las siguientes categorías: muy frecuente (>1/10); frecuente (>1/100 a <1/10); poco frecuente (>1/1.000 a <1/100); raras (>1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (<1/10.000).

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

Tabla N°1: Reacciones Adversas

| Clasificación por órganos y sistemas | Reacción adversa |
|--------------------------------------|------------------|
| Infecciones e infestaciones | |
| Poco frecuentes | Neumonía |
| Trastornos endocrinos | |

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**INTAXEL ER COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 0,375 mg**

| | |
|--|---|
| Poco frecuentes | Secreción inadecuada de la hormona antidiurética 1 |
| Trastornos psiquiátricos | |
| Frecuentes | Sueños anormales, síntomas conductuales de trastornos del control de los impulsos y compulsiones; estado de confusión, alucinaciones, insomnio. |
| Raras | Manía |
| Trastorno del sistema nervioso | |
| Muy frecuente | Mareo, discinesia, somnolencia |
| Frecuentes | Dolor de cabeza |
| Poco frecuente | Amnesia, hipercinesia, episodios de sueño repentino, síncope |
| Trastornos oculares | |
| Frecuentes | Alteraciones visuales incluyendo diplopía, visión borrosa y disminución de la agudeza visual |
| Trastornos cardíacos | |
| Poco frecuente | Insuficiencia cardíaca ¹ |
| Trastornos vasculares | |
| Frecuentes | Hipotensión |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | |
| Poco frecuentes | Disnea, Hipo |
| Trastornos gastrointestinales | |
| Muy frecuentes | Nauseas |
| Frecuentes | Estreñimiento, vómitos |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | |
| Poco frecuente | Hipersensibilidad, prurito, exantema |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | |
| Frecuentes | Fatiga, edema periférico |
| Exploraciones complementarias | |
| Frecuentes | Disminución de peso incluyendo pérdida de apetito |
| Poco frecuentes | Aumento de Peso |

¹Este efecto adverso se ha observado en la experiencia post-comercialización. 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

El 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

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

Trastornos del control de impulsos

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

INTAXEL ER COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 0,375 mg

Los pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos, incluyendo Pramipexol, 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, que incluyó 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 un trastorno del control de los impulsos, incluyeron tratamientos dopaminérgicos y dosis más altas de tratamientos dopaminérgicos, edades más jóvenes (< 65 años), no estar casado e historial declarado de comportamiento ludopático en la familia.

Insuficiencia cardíaca

Se ha notificado insuficiencia cardíaca en pacientes tratados con Pramipexol durante los ensayos clínicos y en la experiencia post-comercialización. 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).

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 el Pramipexol inhibe la síntesis, liberación y recambio de la dopamina

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

INTAXEL ER COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 0,375 mg

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 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.

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 la variable principal de eficacia (puntuación UPDRS Partes II+III) y en las variables secundarias de eficacia (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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

INTAXEL ER COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 0,375 mg

Después de la administración oral, la absorción del Pramipexol es 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 los 5 días 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 inter-individual limitada de los niveles en plasma.

Distribución

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

Metabolismo o Biotransformación

Pramipexol se metaboliza en el hombre sólo en pequeña proporción.

Eliminación

La excreción renal de Pramipexol inalterado constituye la vía principal de eliminación.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

INTAXEL ER COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 0,375 mg

Aproximadamente el 90% de la dosis marcada con C14 se elimina a través del riñón, mientras que en las heces se detecta menos del 2%. El aclaramiento total del Pramipexol es aproximadamente de 500 ml/min y el aclaramiento renal aproximadamente de 400 ml/min. La semivida de eliminación ($t_{1/2}$) 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 el Pramipexol ejercía efectos funcionales que principalmente afectaban al SNC y al sistema reproductor de las hembras y probablemente eran el resultado de un efecto farmacodinámico excesivo del fármaco.

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

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

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, 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.