



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-107758985-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2019-107758985-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada SIFROL – SIFROL ER / PRAMIPEXOL DICLORHIDRATO MONOHIDRATADO, Forma farmacéutica y concentración: SIFROL: COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA, PRAMIPEXOL DICLORHIDRATO MONOHIDRATADO 0,25 mg – 1 mg; SIFROL ER: COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA 0,375 (equivalente a 0,26 mg de Pramipexol) 0,75 (equivalente a 0,52 mg de pramipexol), 1,5 (equivalente a 1,05 mg de pramipexol), 3 (equivalente a 2,1 mg de pramipexol) y 4,5 (equivalente a 3,15 mg de pramipexol) mg; aprobado por Certificado N° 47.322.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL

DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada SIFROL – SIFROL ER / PRAMIPEXOL DICLORHIDRATO MONOHIDRATADO, Forma farmacéutica y concentración: SIFROL: COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA, PRAMIPEXOL DICLORHIDRATO MONOHIDRATADO 0,25 mg – 1 mg; SIFROL ER: COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA 0,375 (equivalente a 0,26 mg de Pramipexol) 0,75 (equivalente a 0,52 mg de pramipexol) 1,5 (equivalente a 1,05 mg de pramipexol), 3 (equivalente a 2,1 mg de pramipexol) y 4,5 (equivalente a 3,15 mg de pramipexol) mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: SIFROL: IF-2020-17026777-APN-DERM#ANMAT – SIFROL ER: IF-2020-17026765-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: SIFROL: IF-2020-17026710-APN-DERM#ANMAT – SIFROL ER: IF-2020-17026672-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 47.322, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2019-107758985-APN-DGA#ANMAT

INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL**SIFROL[®] ER
PRAMIPEXOL**

Comprimidos de liberación prolongada

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ALEMANA

COMPOSICIÓN**Concentración 0.375 mg**

Cada comprimido de liberación prolongada contiene:

Pramipexol diclorhidrato monohidrato 0,375 mg (equivalente a 0.26 mg de Pramipexol)

Excipientes (Hipromelosa 2208, Almidón de Maíz, Carbomer 941, Sílica coloidal anhidra y Estearato de magnesio) c.s.

Concentración 0.75 mg

Cada comprimido de liberación prolongada contiene:

Pramipexol diclorhidrato monohidrato 0,75 mg (equivalente a 0.52 mg de Pramipexol)

Excipientes (Hipromelosa 2208, Almidón de Maíz, Carbomer 941, Sílica coloidal anhidra, Estearato de magnesio) c.s.

Concentración 1.5 mg

Cada comprimido de liberación prolongada contiene:

Pramipexol diclorhidrato monohidrato 1,5 mg (equivalente a 1.05 mg de Pramipexol)

Excipientes (Hipromelosa 2208, Almidón de Maíz, Carbomer 941, Sílica coloidal anhidra, Estearato de magnesio) c.s.

Concentración 3 mg

Cada comprimido de liberación prolongada contiene:

Pramipexol diclorhidrato monohidrato 3 mg (equivalente a 2.1 mg de Pramipexol)

Excipientes (Hipromelosa 2208, Almidón de Maíz, Carbomer 941, Sílica coloidal anhidra, Estearato de magnesio) c.s.

ACCION TERAPEUTICA:

Antiparkinsoniano.

Grupo farmacoterapéutico: agonista dopaminérgico, código ATC: N04BC05

INDICACIONES/ USO:

SIFROL ER comprimidos de liberación prolongada está indicado para el tratamiento de los signos y síntomas de la enfermedad de Parkinson idiopática. Puede ser empleado como único tratamiento o puede darse en combinación con levodopa.

IF-2019-108066398-APN-DGA#ANMAT

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Modo 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, liberación y recambio de dopamina. Pramipexol protege la degeneración de las neuronas de dopamina en respuesta a la isquemia o neurotoxicidad por metanfetaminas.

Estudios *in-vitro* demuestran que pramipexol protege a las neuronas de la neurotoxicidad producida por levodopa.

Farmacodinamia

En voluntarios humanos se ha observado una reducción dosis-dependiente de la secreción de prolactina. En un estudio clínico con voluntarios sanos, en el que SIFROL ER comprimidos de liberación prolongada fue titulado más rápidamente que lo recomendado (cada 3 días) hasta 4,5 mg por día, se observó aumento en la presión arterial y en la frecuencia cardíaca. No se observó este efecto en estudios con 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.

Ensayos clínicos

En la enfermedad de Parkinson inicial y avanzada, la eficacia de SIFROL ER 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 SIFROL 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 SIFROL ER comprimidos de liberación prolongada frente al placebo tras 18 semanas de tratamiento en los criterios de valoración de la eficacia primarios (puntuación UPDRS Partes II+III) y en los criterios de valoración clave secundarios (impresión global clínica de mejoría (CGI-I) e impresión global de mejoría del paciente (PGI-I). En pacientes tratados durante 33 semanas se observó mantenimiento de la eficacia. Según la evaluación de la puntuación UPDRS Partes II+III en la semana 33, SIFROL ER comprimidos de liberación prolongada no fue inferior a pramipexol comprimidos de liberación inmediata.

En un estudio doble ciego controlado con placebo que incluyó un total de 517 pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada tratados concomitantemente con levodopa se demostró la superioridad de SIFROL ER comprimidos de liberación prolongada frente al placebo tras 18 semanas de tratamiento tanto en los criterios de valoración de la eficacia primarios (puntuación UPDRS Partes II+III) y en los criterios de valoración clave secundarios (periodo de inmovilidad).

La eficacia y la tolerancia del cambio inmediato de SIFROL comprimidos a SIFROL ER comprimidos de liberación prolongada administrados a la misma dosis diaria se evaluó en un estudio clínico doble ciego en pacientes con enfermedad de Parkinson inicial.

La eficacia se mantuvo en 87 de los 103 pacientes que cambiaron a SIFROL ER comprimidos de liberación prolongada. De estos 87 pacientes, el 82,8% no cambiaron su dosis, el 13,8% la aumentó y el 3,4% la disminuyó.

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

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

FARMACOCINÉTICA

Absorción

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

Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzaron alrededor de las 6 horas. Generalmente, los alimentos no afectan la biodisponibilidad del pramipexol. Ocurre un ligero aumento de alrededor de 20% en la concentración máxima y un retraso de alrededor de 2 horas en el tiempo para alcanzar la concentración máxima después de una comida rica en grasas, que no se consideran clínicamente relevantes.

El pramipexol muestra una cinética lineal y una variabilidad inter-individual relativamente pequeña de los niveles en plasma, independientemente de la forma farmacéutica.

Distribución

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

Biotransformación

Pramipexol se metaboliza en el hombre sólo en pequeña proporción.

Eliminación

La excreción renal de pramipexol inalterado constituye la vía principal de eliminación. Aproximadamente el 90 % de la dosis marcada con C14 se elimina a través del riñón, mientras que en las heces se detecta menos del 2 %. La depuración total de pramipexol es aproximadamente de 500 ml/min y la depuración renal aproximadamente de 400 ml/min. La vida media de eliminación ($t_{1/2}$) oscila entre 8 horas en las personas jóvenes y 12 horas en ancianos.

DOSIFICACIÓN. MODO DE ADMINISTRACIÓN**Enfermedad de Parkinson:****Dosis**

Tratamiento Inicial: La dosis debe ser aumentada gradualmente a partir de una dosis inicial de 0,375 mg por día e incrementada cada 5 a 7 días. Si el paciente no presenta reacciones adversas, la dosis debe ser aumentada hasta lograr el máximo efecto terapéutico.

Esquema de aumento de la dosis de SIFROL ER

<i>Semana</i>	<i>Comprimidos de liberación prolongada (mg)</i>
1	0,375
2	0,75
3	1,50

Si se requiere un aumento ulterior de la dosis, la dosis diaria debe aumentarse en 0,75 mg en intervalos semanales hasta un máximo de 4,5 mg por día.

Los pacientes que ya toman SIFROL comprimidos pueden cambiarse a SIFROL ER comprimidos de liberación prolongada de un día a otro, a la misma dosis diaria.

Tratamiento de Mantenimiento: La dosis individual debe estar en un rango de 0,375 mg hasta un máximo de 4,5 mg por día. En estudios clínicos, en pacientes con enfermedad inicial y avanzada, se ha observado eficacia, en el período de aumento de la dosis, a partir de una dosis diaria de 1,5 mg. Esto no excluye la posibilidad de que en algunos pacientes, dosis mayores de 1,5 mg por día pueden proporcionar un beneficio terapéutico adicional. Esto es de importancia fundamentalmente en el caso de pacientes con enfermedad avanzada en los que se intenta reducir la dosis de levodopa.

Suspensión del tratamiento: SIFROL ER debe disminuirse en forma progresiva a razón de 0,75 mg por día hasta que la dosis diaria se haya reducido a 0,75 mg. Posteriormente, la dosis debe reducirse de a 0,375 mg por día. (Véase la sección Advertencias y precauciones).

Dosis Omitida

Cuando se olvida una dosis, se debe tomar SIFROL® 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.

Dosificación de pramipexol en caso de tratamiento combinado con levodopa: Se recomienda la disminución de la dosis de levodopa tanto en el período de aumento de la dosis como en el de mantenimiento de pramipexol. Esto puede ser necesario para evitar la estimulación dopaminérgica excesiva.

Dosificación en pacientes con Insuficiencia Renal

Como la eliminación de pramipexol depende de la función renal, se aconseja el siguiente esquema de dosificación para el inicio del tratamiento:

Los pacientes con un clearance (depuración) de creatinina por encima de 50 ml/min no requieren una reducción de la dosis diaria o en la frecuencia de administración.

En pacientes con clearance (depuración) de creatinina entre 30 y 50 ml/min, el tratamiento debe comenzar con 0,375 mg de SIFROL ER comprimidos de liberación prolongada cada dos días. Debe tenerse precaución y evaluar cuidadosamente la respuesta terapéutica y la tolerabilidad antes de aumentar a administración diaria después de una semana. En caso que sea necesario un aumento adicional de la dosis, las dosis diarias se incrementarán en 0,375 mg de pramipexol a intervalos semanales hasta una dosis máxima de 2,25 mg de pramipexol por día.

No se dispone de datos para el tratamiento de pacientes con clearance (depuración) de creatinina menor a 30 ml/min con SIFROL ER comprimidos de liberación prolongada. Debe considerarse el uso de SIFROL comprimidos.

Si la función renal declina durante la terapia de mantenimiento deben seguirse las recomendaciones dadas anteriormente.

Dosificación en pacientes con Insuficiencia Hepática: En este caso no se considera necesario disminuir la dosis.

Forma de administración

Los comprimidos de liberación prolongada deben tomarse una vez al día, cerca de la misma hora. Deben tragarse enteros con agua, sin masticar, dividir ni triturar. Pueden tomarse con o sin alimentos.

Administración a niños y adolescentes: No se han establecido la seguridad y la eficacia de SIFROL ER en niños y adolescentes hasta los 18 años de edad.

CONTRAINDICACIONES


Hipersensibilidad a pramipexol o a otros componentes del producto.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

2019 Boehringer Ingelheim Argentina

Todos los derechos reservados.

Página 5 de 21

IF-2019-108066398-APN-DGA#ANMAT

Marcelo Carlos Ostrower
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M.H. N° 14.225
Director Técnico, Apódera Ju

IF-2019-108066398-APN-DGA#ANMAT

Insuficiencia renal

Cuando se prescriba SIFROL® a sujetos con insuficiencia renal es recomendable realizar una reducción de la dosis según se indica en la sección Dosificación y Forma de Administración.

Alucinaciones y comportamiento anormal

Alucinaciones y confusión son efectos colaterales conocidos del tratamiento con agonistas de dopamina y con levodopa en pacientes con enfermedad de Parkinson. Las alucinaciones fueron más frecuentes cuando se administró SIFROL ER en combinación con levodopa a pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada, que en los pacientes en etapa temprana de la enfermedad con monoterapia.

Los pacientes deben saber el hecho de que pueden producirse alucinaciones que podrían afectar negativamente su capacidad de conducir vehículos.

Pacientes y cuidadores deben ser advertidos del hecho de que el comportamiento anormal (que refleja síntomas de trastornos del control del impulso y comportamientos compulsivos) tal como excesos alimentarios, compras compulsivas, hipersexualidad e inclinación patológica a los juegos de azar, ha sido reportado en pacientes con fármacos dopaminérgicos. Se deberá considerar la reducción de la dosis/ discontinuación progresiva.

Pacientes con trastorno psicótico

Los pacientes con trastorno psicótico deben recibir tratamiento con agonistas de la dopamina sólo si los beneficios potenciales superan los riesgos. No se recomienda la administración concomitante de antipsicóticos y pramipexol; por ejemplo, cuando se prevén efectos antagonistas de la dopamina.

Efecto sobre la conducción de vehículos y maquinarias

Inicio súbito del sueño y somnolencia

Se debe alertar a los pacientes sobre los posibles efectos sedativos asociados con SIFROL ER, incluyendo somnolencia y la posibilidad de quedarse dormido mientras están comprometidos en actividades de la vida diaria. Debido a que la somnolencia es un evento adverso frecuente con consecuencias potencialmente serias, los pacientes no deben conducir vehículos ni operar maquinaria compleja, hasta que tengan suficiente experiencia con SIFROL ER para evaluar si afecta negativamente o no su desempeño mental y/o motor. Se debe advertir a los pacientes que si experimentan aumento de la somnolencia o episodios de quedarse dormidos durante actividades de la vida diaria (por ejemplo, durante conversaciones, al comer, etc.), en cualquier momento durante el tratamiento, no deben conducir un vehículo ni participar en actividades potencialmente peligrosas, y deben contactar a su médico.

Hipotensión postural

Se debe tener cuidado en caso de enfermedad cardiovascular severa. Se recomienda monitorear la presión arterial, especialmente al inicio del tratamiento, debido al riesgo general de hipotensión postural asociada con la terapia dopaminérgica.

Distonía

Los pacientes que sufren la enfermedad de Parkinson pueden presentar distonía axial como antecollis, camptocornia o pleurotótono (síndrome de Pisa). En ocasiones se informó distonía tras el inicio del tratamiento con agonistas de la dopamina, incluso pramipexol, aunque no se estableció una relación causal clara. También puede ocurrir distonía varios meses después del inicio o del ajuste de la medicación. En caso de producirse, debe evaluarse el régimen de la medicación dopaminérgica y considerarse un ajuste.

Interrupción del tratamiento en el caso de la enfermedad de Parkinson

Se han informado síntomas que sugieren un síndrome neuroléptico maligno con la suspensión brusca de la terapia dopaminérgica. (Dosificación, modo de administración).

Síndrome de abstinencia del medicamento

Se ha reportado síndrome de abstinencia del medicamento durante o luego de la interrupción de los agonistas de la dopamina, incluido el pramipexol. Los factores de riesgo pueden incluir la alta exposición acumulada a los dopaminérgicos. Los síntomas de abstinencia no responden a la levodopa y pueden incluir apatía, ansiedad, depresión, fatiga, sudoración y dolor. Antes de la interrupción, se deberá informar a los pacientes acerca de los potenciales síntomas de la abstinencia, y hacer un seguimiento estrecho durante y luego de la interrupción del medicamento. En caso de síntomas de abstinencia graves, se podrá considerar la administración temporaria de un agonista de la dopamina en la dosis efectiva más baja.

Melanoma

Estudios epidemiológicos demostraron que los pacientes con Enfermedad de Parkinson tienen un mayor riesgo (aproximadamente 2 a 6 veces superior) de desarrollar melanoma que la población general. No está claro aún si el aumento de riesgo observado se debió a la Enfermedad de Parkinson sola u a otros factores, tales como los medicamentos utilizados para tratarla. Por las razones anteriormente expuestas, se recomienda monitorear periódicamente a los pacientes sobre la aparición de melanoma, cuando se utiliza pramipexol u otros fármacos dopaminérgicos.

Cambios retinianos en ratas albinas

Se observaron cambios patológicos (degeneración y pérdida de células fotorreceptoras) en la retina de ratas albinas, en el estudio de carcinogenicidad de 2 años de duración. Las evaluaciones de las retinas de ratones albinos, ratas pigmentadas, monos y cerdos "minipig", no revelaron cambios similares. No se ha establecido el significado potencial de este efecto en humanos, pero no se lo puede ignorar ya que puede estar involucrado el trastorno de un mecanismo universalmente presente en los vertebrados (esto es, derrame de disco).

Aumento de síntomas en el Síndrome de Piernas Inquietas

Hay informes en la literatura que indican que el tratamiento del Síndrome de Piernas Inquietas con medicaciones dopaminérgicas puede resultar en el incremento de los síntomas.

Este incremento se refiere a la aparición temprana de síntomas por la noche (o aún a la tarde), aumento de los síntomas, y/o expansión de los mismos a otras extremidades. El aumento de síntomas fue investigado específicamente en un estudio clínico controlado de más de 26

2019 Boehringer Ingelheim Argentina

Página 7 de 21

Todos los derechos reservados.

019-2019-108066398-APN-DGA#ANMAT
Márcela Carles Ostrover
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M.N. N° 14.225
Directora Técnica Autorizada
Página 231 de 272

semanas. El análisis por el método de Kaplan-Meier de tiempo no mostró diferencias significativas entre pramipexol (N = 152) y placebo (N = 149).

Restos en las heces

Algunos pacientes informaron la aparición de restos semejantes a comprimidos de liberación prolongada de Sifrol® intactos en las heces. En caso de que los pacientes hagan esa observación, el médico deberá evaluar nuevamente la respuesta del paciente al tratamiento.

INTERACCIONES

Pramipexol se une en muy baja proporción (<20%) a las proteínas plasmáticas y en el hombre se observa poca biotransformación. Por ello, la interacción con otros medicamentos que afectan la unión a proteínas plasmáticas o la eliminación por biotransformación son improbables.

Los medicamentos que inhiben la secreción tubular renal activa de drogas o son eliminados por secreción tubular renal activa, como cimetidina, pueden interactuar con pramipexol resultando en una reducción del clearance (depuración) de una o ambas drogas y producir una prolongación de la vida media de pramipexol. En caso de tratamiento concomitante con este tipo de drogas (incluyendo amantadina), se debe prestar atención a los signos de sobreestimulación dopaminérgica, tales como discinesias, agitación o alucinaciones. En tales casos, la reducción de la dosis es necesaria.

La selegelina y la levodopa no influyen la farmacocinética de pramipexol. El grado global de absorción o eliminación de la levodopa no es modificado por pramipexol. No se ha evaluado la interacción con anticolinérgicos y amantadina.

Debido a que los anticolinérgicos se eliminan principalmente a través del metabolismo hepático, las interacciones farmacocinéticas fármaco-fármaco con pramipexol son muy improbables. Es posible que con amantadina se produzca una interacción a través del mismo sistema de excreción en el riñón.

Durante el tratamiento con pramipexol la administración de otros medicamentos sedantes, alcohol o bien medicamentos que aumentan los niveles plasmáticos de pramipexol (como la cimetidina) debe efectuarse con precaución, dado el riesgo de potenciación del efecto.

Medicamentos antipsicóticos

No se recomienda la administración concomitante de antipsicóticos y pramipexol; por ejemplo, cuando se prevén efectos antagonistas de la dopamina. (Véase la sección Advertencias)

Cuando se aumentan las dosis de pramipexol en pacientes con enfermedad de Parkinson, se recomienda disminuir la de levodopa y mantener constante la de los otros medicamentos antiparkinsonianos.

Embarazo, lactancia y fertilidad:

Embarazo

No se ha investigado el efecto sobre el embarazo y la lactancia en humanos. Pramipexol no fue teratogénico en ratas y conejos. En estudios efectuados en ratas se ha observado un retraso en el desarrollo sexual (por ejemplo: la separación del prepucio y la abertura vaginal). Se desconoce su relevancia en humanos. Además, resultó embriotóxico en dosis tóxicas para la rata. No se debe emplear durante el embarazo, excepto bajo expresa indicación médica. El médico podría administrar SIFROL ER sólo si considera que el potencial beneficio justifica el riesgo potencial en el feto.

Lactancia

Debido a que SIFROL ER inhibe la secreción de prolactina, cabe esperar una inhibición de la lactancia, por lo cual SIFROL ER **no debe ser administrado durante la lactancia.**

Fertilidad

No se han llevado a cabo estudios del efecto sobre la fertilidad humana. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre la fertilidad masculina.

Conducción de vehículos y uso de maquinarias

Los pacientes deben estar pendientes del hecho de que algunas alucinaciones puedan ocurrir y que puedan afectar la habilidad para manejar.

Debe alertarse a los pacientes sobre los efectos sedantes potenciales de SIFROL® que incluyen la somnolencia y la posibilidad de quedarse dormido durante las actividades propias de la vida diaria. (Véase la sección Advertencias y precauciones)

REACCIONES ADVERSAS

Resumen tabulado de reacciones adversas

Se han reportado las siguientes reacciones adversas con el uso de SIFROL® en los ensayos clínicos y durante la experiencia posterior a la comercialización.

<i>Terminología de la Clasificación por órganos y sistemas del MedDRA</i>	<i>Reacciones adversas al pramipexol</i>
Infecciones e infestaciones	Neumonía
Trastornos endócrinos	Secreción inadecuada de la hormona antidiurética
Trastornos psiquiátricos	Comportamientos anormales (que reflejen síntomas de enfermedades de control de impulsos y conductas compulsivas) tales como atracones de comida, compras compulsivas, hipersexualidad y ludopatía Sueños anormales Confusión Delirios Alucinaciones Hiperfagia Insomnio Alteraciones de la libido Paranoia Inquietud

[Handwritten signature]
 IF-2019-108066398-APN-DGA#ANMAT
 Marcela Carlos Ostrower
 Boehringer Ingelheim
 Farmacéutico M.N. N° 14.275
 Dir. Página 235 de 272

<i>Terminología de la Clasificación por órganos y sistemas del MedDRA</i>	<i>Reacciones adversas al pramipexol</i>
Trastornos del sistema nervioso	Amnesia Antecollis Vértigo Disquinesia Cefalea Hiperquinesia Somnolencia Inicio súbito del sueño Síncope
Trastornos oculares	Deterioro visual inclusive diplopía, visión borrosa y reducción de la agudeza visual
Trastornos cardíacos	Falla cardíaca
Trastornos vasculares	Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea Hipo
Trastornos gastrointestinales	Constipación Náusea Vómito
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hipersensibilidad Prurito Exantema
Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración	Fatiga Edema periférico Síndrome de abstinencia del medicamento (Síndrome de abstinencia del agonista de la dopamina) (Véase la sección Advertencias y precauciones especiales)
Investigaciones	Reducción de peso, inclusive disminución del apetito Aumento de peso

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Inicio súbito del sueño y somnolencia

Los pacientes tratados con pramipexol han reportado quedarse dormidos (súbita inducción al sueño) durante las actividades diarias, incluida la conducción de vehículos, lo que algunas veces resultó en accidentes. Estos episodios se han producido en algunos casos sin la presencia de signos premonitorios tales como somnolencia, que es un acontecimiento común en pacientes que reciben pramipexol a dosis superiores a 1,5 mg/día y que, de acuerdo con el conocimiento actual de la fisiología del sueño, siempre deriva en quedarse dormido. No existe una relación clara con la duración del tratamiento. Algunos pacientes se encontraban tomando otros medicamentos potencialmente sedantes. Según información disponible, no hubo nuevos episodios luego de la reducción de dosis o de la finalización del tratamiento.

Hipotensión

La incidencia de hipotensión bajo tratamiento con SIFROL ER, comparado con placebo, no fue superior. Sin embargo, puede ocurrir hipotensión en algunos pacientes, al comienzo del tratamiento, sobre todo si se incrementa la dosis en menor tiempo que el recomendado.

Alteraciones de la libido

SIFROL ER puede estar asociado a trastornos de la libido (incremento o disminución).

Se ha informado que pacientes tratados con agonistas de la dopamina para la Enfermedad de Parkinson, incluyendo SIFROL ER, especialmente en dosis elevadas, han exhibido inclinación patológica a los juegos de azar, aumento de la libido e hipersexualidad, episodios generalmente reversibles luego de la reducción de la dosis o discontinuación del tratamiento.

Falla cardíaca

Se ha informado insuficiencia cardíaca en estudios clínicos y experiencia post-comercialización en pacientes tratados con pramipexol. El uso de pramipexol en un estudio farmacoepidemiológico se asoció con mayor riesgo de insuficiencia cardíaca en comparación con su no utilización. La relación causal entre la insuficiencia cardíaca y el uso de pramipexol aún no ha sido demostrada.

SOBREDOSIFICACIÓN

Síntomas

No se dispone de evidencia clínica con sobredosis masiva. Las reacciones adversas esperadas serían aquellas relacionadas con el perfil farmacodinámico de un agonista dopaminérgico, incluyendo náuseas, vómitos, hiperquinesia, alucinaciones, agitación e hipotensión.

Tratamiento

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 monitoreo electrocardiográfico. La hemodiálisis no ha mostrado ser útil.

“Ante esta eventualidad concurrir al hospital o comunicarse con los centros de toxicología: Htal. de Niños R. Gutiérrez tel. (011)-4962-6666/2247, Htal. P. de Elizalde tel. (011)-4300-2115, Htal. Fernández tel. (011)-4801-5555 y Htal. A. Posadas tel. (011) 4658-7777/4654-6648.”

“Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> O llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, y no almacenar a temperatura superior a 30° C.
Proteger de la luz.

PRESENTACIÓN:**Sifrol ER 0.375 mg:**

Envases con 10, 30 y 100 comprimidos de liberación prolongada

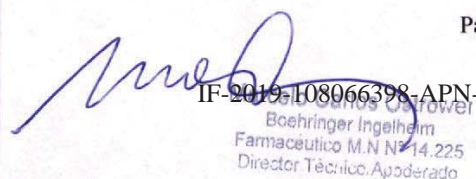
Sifrol ER 0.75 mg, 1.5 mg:

Envases con 10, 30 y 100 comprimidos de liberación prolongada

2019 Boehringer Ingelheim Argentina

Todos los derechos reservados.

Página 11 de 21



IF-2019-1108066398-APN-DGA#ANMAT
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M.N. N° 14.225
Director Técnico Apoderado

Página 239 de 272

PROYECTO DE PROSPECTO

ORIGINAL



Sifrol ER 3 mg:

Envases con 30 y 100 comprimidos de liberación prolongada

Pramipexol es una droga original, producto de investigación conjunta de los laboratorios Boehringer Ingelheim, Alemania y Pharmacia, EE.UU.

Bajo licencia de BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, Ingelheim am Rhein, Alemania.

Elaborado por BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GmbH & Co. KG, D-55216, Ingelheim am Rhein, Alemania.

Acondicionado en:

- Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacéutica Ltda. – Brasil
- Av. San Martín 4550, La Tablada Pcia. de Bs.As. Argentina

Nota: la información de fabricación a ser incluida en los prospectos de las unidades de venta será la información correspondiente a la ruta de abastecimiento real del producto.

Importado por:

Boehringer Ingelheim S.A.

Juana Azurduy 1534, C.A.B.A. Tel. (011)-4704-8600

Director Técnico: Marcelo Ostrower, Farmacéutico y Bioquímico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 47.322

NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Fecha de última revisión:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-107758985- BOEHRINGER - Prospectos SIFROL ER - Certificado N47.322

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 23 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.03.15 23:34:42 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.03.15 23:34:06 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL

**SIFROL®
PRAMIPEXOL**

COMPRIMIDOS

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ALEMANA

COMPOSICIÓN

Concentración 0,250 mg

Cada comprimido contiene:

Pramipexol diclorhidrato monohidrato 0,250 mg

(equivalente a 0,18 mg de Pramipexol)

en un excipiente de manitol, almidón de maíz, sílice coloidal, polividona y estearato de magnesio, c.s.

Concentración 1 mg

Cada comprimido contiene:

Pramipexol diclorhidrato monohidrato 1 mg

(equivalente a 0,7 mg de Pramipexol)

en un excipiente de manitol, almidón de maíz, sílice coloidal, polividona y estearato de magnesio, c.s.

ACCION TERAPEUTICA:

Antiparkinsoniano.

Grupo farmacoterapéutico: agonista dopaminérgico, código ATC: N04BC05

INDICACIONES/ USO:

Tratamiento de los signos y síntomas de la enfermedad de Parkinson.

Puede ser empleado como único tratamiento o puede darse en combinación con levodopa.

SIFROL® está indicado para el tratamiento sintomático del Síndrome de Piernas Inquietas.

ACCION FARMACOLOGICA:

Modo de acción

El pramipexol, el principio activo de SIFROL®, es un agonista dopaminérgico, se une con alta selectividad y especificidad a la subfamilia de receptores D2 y tiene afinidad preferencial por los receptores D3; tiene actividad intrínseca completa.

SIFROL® alivia los déficit motores parkinsonianos por estimulación de los receptores dopaminérgicos en el cuerpo estriado. Los estudios en animales han demostrado que el pramipexol inhibe la síntesis, la liberación y el recambio de dopamina. El pramipexol protege a

las neuronas dopaminérgicas de la degeneración en respuesta a la isquemia o a la neurotoxicidad por metanfetamina.

El mecanismo preciso de acción de SIFROL® para el tratamiento del Síndrome de Piernas Inquietas es desconocido. Aunque la fisiopatología del Síndrome de Piernas Inquietas es en gran parte desconocido, evidencia neurofarmacológica sugiere que el sistema dopaminérgico primario está involucrado. Estudios con Tomografía de Emisión de Positron (PET) sugieren que una leve disfunción presináptica dopaminérgica del cuerpo estriado puede estar involucrada en la patogénesis del Síndrome de Piernas Inquietas.

Estudios in vitro demostraron que el pramipexol protege a las neuronas de la neurotoxicidad de la levodopa.

Farmacodinamia

En voluntarios humanos fue observada a dosis dependiente una disminución en la prolactina.

Ensayos clínicos

Enfermedad de Parkinson

La eficacia del SIFROL® en ensayos clínicos controlados fue mantenida por la duración del ensayo, aproximadamente 6 meses. En ensayos de continuación abierta que duraron más de tres años no hubo signos de decaimiento de la eficacia.

Síndrome de Piernas Inquietas

La eficacia de SIFROL® fue evaluada en cuatro ensayos de placebo controlados en aproximadamente 1000 pacientes con moderado a severo Síndrome de Piernas Inquietas. La eficacia fue demostrada en ensayos controlados en pacientes tratados hasta 12 semanas y una sostenida eficacia fue mostrada sobre un período de 9 meses.

La eficacia de SIFROL® fue mantenida durante un ensayo de continuación abierta cuya duración fue de hasta 1 año. La eficacia de pramipexol fue confirmada en pacientes con Síndrome de Piernas inquietas moderado a severo, en un estudio clínico controlado con placebo de 26 semanas.

FARMACOCINETICA:

Absorción

Pramipexol se absorbe completa y rápidamente luego de la administración oral. La biodisponibilidad absoluta es superior al 90 % y las concentraciones máximas en plasma se alcanzan en 1-3 horas. La administración conjunta con alimento no redujo la magnitud pero si la velocidad de absorción. Pramipexol muestra una cinética lineal y una variación de los niveles plasmáticos interpaciente relativamente pequeña.

Distribución

En humanos, la unión a proteínas de 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

Es metabolizado sólo en pequeña proporción. La excreción renal de pramipexol sin metabolizar, principal ruta de eliminación. Aproximadamente el 90 % de la dosis marcada con C₁₄ se elimina a través del riñón, mientras que en las heces se detecta menos del 2 %.

Eliminación

El clearance total de pramipexol es aproximadamente 500 ml/min. y el clearance renal de 400 ml/min. La vida media de eliminación ($t_{1/2}$) varía de 8 horas en jóvenes a 12 horas en ancianos.

DOSIFICACION. MODO DE ADMINISTRACION:

Enfermedad Parkinson:

Dosis

Tratamiento Inicial: La dosis debe ser aumentada gradualmente a partir de una dosis inicial de 0,375 mg por día e incrementada cada 5 a 7 días. Si el paciente no presenta reacciones adversas, la dosis debe ser aumentada hasta lograr el máximo efecto terapéutico.

Si se requiere un aumento ulterior de la dosis, la dosis diaria debe aumentarse en 0,75 mg en intervalos semanales hasta un máximo de 4,5 mg por día.

Los pacientes que ya se encontraban tomando SIFROL® comprimidos pueden cambiar a SIFROL® ER comprimidos de liberación prolongada de un día para otro, con la misma dosis diaria.

Tratamiento de Mantenimiento: La dosis individual debe estar en un rango de 0,375 mg hasta un máximo de 4,5 mg por día. En estudios clínicos, en pacientes con enfermedad inicial y avanzada, se ha observado eficacia, en el período de aumento de la dosis, a partir de una dosis diaria de 1,5 mg.

Esto no excluye la posibilidad de que en algunos pacientes, dosis mayores de 1,5 mg por día pueden proporcionar un beneficio terapéutico adicional. Esto es de importancia fundamentalmente en el caso de pacientes con enfermedad avanzada en los que se intenta reducir la dosis de levodopa.

Suspensión del tratamiento: SIFROL debe disminuirse en forma progresiva a razón de 0,75 mg por día hasta que la dosis diaria se haya reducido a 0,75 mg. Posteriormente, la dosis debe reducirse de a 0,375 mg por día.
(Véase la sección Advertencias y precauciones).

Dosificación de Pramipexol en caso de tratamiento combinado con levodopa: Se recomienda la disminución de la dosis de levodopa tanto en el período de aumento de la dosis como en el de mantenimiento de pramipexol. Esto puede ser necesario para evitar la estimulación dopaminérgica excesiva.

Dosificación en pacientes con Insuficiencia Renal:

Como la eliminación de pramipexol depende de la función renal, se aconseja el siguiente esquema de dosificación para el inicio del tratamiento:

Los pacientes con un clearance de creatinina por encima de 50 ml/min no requieren ninguna reducción en la dosis diaria o en la frecuencia de administración.

En los pacientes con un clearance de creatinina de entre 20 y 50 ml/min, la dosis diaria inicial de SIFROL® debe administrarse en dos tomas divididas comenzando con una dosis de 0,125

mg dos veces por día (0,25 mg diarios). No debe superarse una dosis diaria máxima de 2,25 mg de pramipexol.

En pacientes con clearance de creatinina menor a 20 ml/min, la dosis diaria de SIFROL® debe ser administrada en única dosis, comenzando con 0.125 mg diarios. No debe superarse una dosis diaria máxima de 1,5 mg de pramipexol.

Si el funcionamiento renal disminuye durante el tratamiento de mantenimiento debe reducirse la dosis diaria de SIFROL® en la misma proporción en que disminuye el clearance de creatinina. Por ejemplo, si el clearance de creatinina disminuye en un 30 %, debe reducirse la dosis diaria de pramipexol en un 30 %. La dosis diaria puede ser administrada en dos tomas divididas si el clearance de creatinina está entre 20 y 50 ml/min y como única dosis diaria si el clearance de creatinina es menos que 20 ml/min.

Dosificación en pacientes con Insuficiencia Hepática: En este caso no se considera necesario disminuir la dosis.

Forma de administración

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

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

Síndrome de Piernas Inquietas:

Dosis

La dosis inicial recomendada de SIFROL® es 0,125 mg una vez por día 2 - 3 horas antes de acostarse. Para pacientes que requieran alivio sintomático adicional, la dosis puede incrementarse cada 4 - 7 días hasta un máximo de 0,75 mg por día.

Discontinuación del tratamiento:

SIFROL® puede interrumpirse sin tenerlo que hacer de manera paulatina.

En un estudio clínico de 26 semanas, controlado con placebo, se observó un empeoramiento de los síntomas del Síndrome de Piernas Inquietas, (empeoramiento de la severidad de los síntomas en comparación con el estado basal), en el 10% de los pacientes (14 de 135), luego de la discontinuación brusca del fármaco. Este efecto fue similar para todas las dosis.

Administración en pacientes con deterioro renal:

La eliminación de SIFROL® depende de la función renal y está relacionada íntimamente con la depuración de creatinina. En base a un estudio farmacocinético en sujetos con deterioro renal, los pacientes con una depuración de creatinina superior a 20 ml/min no requieren reducción en la dosis diaria. El uso de SIFROL® en pacientes con Síndrome de piernas inquietas con deterioro renal no ha sido estudiado.

Administración en pacientes con deterioro hepático:

No se considera necesaria una reducción de la dosis en pacientes con deterioro hepático, ya que aproximadamente el 90% del fármaco absorbido se excreta a través del riñón.

Administración a niños y adolescentes:



PROYECTO DE PROSPECTO
ORIGINAL



No se han establecido la seguridad y la eficacia de SIFROL® en niños y adolescentes hasta los 18 años de edad.

Forma de administración

Los comprimidos deben administrarse por vía oral, con agua y pueden tomarse con o sin alimentos

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a pramipexol o a otros componentes del producto.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Insuficiencia renal

Cuando se prescriba SIFROL® a sujetos con insuficiencia renal es recomendable realizar una reducción de la dosis según se indica en la sección Dosificación y Forma de Administración.

Alucinaciones y comportamiento anormal

Las alucinaciones y las confusiones se reconocen como efectos secundarios del tratamiento de la enfermedad de Parkinson con agonistas de la dopamina y levodopa. Las alucinaciones fueron más frecuentes cuando se administró SIFROL® en combinación con levodopa en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada que en la monoterapia en pacientes con la enfermedad en estadio temprano. Dentro del programa de desarrollo clínico del Síndrome de Piernas Inquietas, se ha reportado un caso de alucinaciones. Se debe informar a los pacientes que pueden ocurrir alucinaciones (mayormente visuales).

Los pacientes deben estar pendientes del hecho de que algunas alucinaciones puedan ocurrir y que puedan afectar la habilidad para manejar.

Se debe advertir a los pacientes y sus cuidadores que se han reportado comportamientos anormales (lo que reflejó síntomas de enfermedades de control de impulsos y conductas compulsivas) tales como atracones de comida, compras compulsivas, hipersexualidad y ludopatía en pacientes tratados con medicamentos dopaminérgicos. En estos casos debe valorarse una reducción o interrupción gradual del tratamiento.

Pacientes con trastorno psicótico

Los pacientes con trastorno psicótico deben recibir tratamiento con agonistas de la dopamina sólo si los beneficios potenciales superan los riesgos. No se recomienda la administración concomitante de antipsicóticos y pramipexol; por ejemplo, cuando se prevén efectos antagonistas de la dopamina.

Efecto sobre la conducción de vehículos y maquinarias
Inicio súbito del sueño y somnolencia

Se debe alertar a los pacientes sobre los efectos sedantes potenciales de SIFROL® que incluyen la somnolencia y la posibilidad de quedarse dormido durante las actividades propias de la vida diaria.

IF-2019-108066398-APN-DGA#ANMAT

Dado que la somnolencia es una reacción adversa frecuente con consecuencias potencialmente serias los pacientes no deben manejar u operar maquinaria compleja hasta que hayan adquirido suficiente experiencia con SIFROL®, para medir si afecta adversamente o no su desempeño mental y/o motor.

Se debe advertir a los pacientes que si durante el tratamiento, los episodios de somnolencia se incrementan o se quedan dormidos durante el desarrollo de las actividades de la vida diaria (p. ej., conversar, comer, etc.) deben evitar manejar y participar en actividades potencialmente peligrosas y comentarlo inmediatamente con su médico.

Hipotensión postural:

Se debe tener cuidado en caso de enfermedad cardiovascular severa. Se recomienda monitorear la presión arterial, especialmente al inicio del tratamiento, debido al riesgo general de hipotensión postural asociada con la terapia dopaminérgica.

Distonía

Los pacientes que sufren la enfermedad de Parkinson pueden presentar distonía axial como antecollis, camptocormia o pleurotótono (síndrome de Pisa). En ocasiones se informó distonía tras el inicio del tratamiento con agonistas de la dopamina, incluso pramipexol, aunque no se estableció una relación causal clara. También puede ocurrir distonía varios meses después del inicio o del ajuste de la medicación. En caso de producirse, debe evaluarse el régimen de la medicación dopaminérgica y considerarse un ajuste.

Interrupción del tratamiento en el caso de Enfermedad de Parkinson

Se han informado síntomas que sugieren un síndrome neuroléptico maligno con la suspensión brusca de la terapia dopaminérgica. (Véase la sección: Dosificación, modo de administración).

Síndrome de abstinencia del medicamento:

Se ha reportado síndrome de abstinencia del medicamento durante o luego de la interrupción de los agonistas de la dopamina, incluido el pramipexol. Los factores de riesgo pueden incluir la alta exposición acumulada a los dopaminérgicos. Los síntomas de abstinencia no responden a la levodopa y pueden incluir apatía, ansiedad, depresión, fatiga, sudoración y dolor. Antes de la interrupción, se deberá informar a los pacientes acerca de los potenciales síntomas de la abstinencia, y hacer un seguimiento estrecho durante y luego de la interrupción del medicamento. En caso de síntomas de abstinencia graves, se podrá considerar la administración temporaria de un agonista de la dopamina en la dosis efectiva más baja.

Melanoma:

Estudios epidemiológicos han mostrado que pacientes con Enfermedad de Parkinson tienen un mayor riesgo (2 a 6 veces mayor riesgo aproximadamente) de desarrollar melanoma que la población general. Si el incremento del riesgo observado fue debido a la Enfermedad de Parkinson u otros factores, como las drogas usadas para el tratamiento de la Enfermedad de Parkinson, no está claro.

Por la razón expuesta anteriormente, se aconseja a los pacientes controlar la aparición de melanoma cuando se utiliza Pramipexol u otra droga dopaminérgica.

Cambios retinianos en ratas albinas:

Se observaron cambios patológicos (degeneración y pérdida de células fotorreceptoras) en la retina de ratas albinas, en el estudio de carcinogenicidad de 2 años de duración. Las

evaluaciones de las retinas de ratones albinos, ratas pigmentadas, monos y minicerdos, no revelaron cambios similares. No se ha establecido el significado potencial de este efecto en humanos, pero no se lo puede ignorar ya que puede estar involucrado el trastorno de un mecanismo universalmente presente en los vertebrados (esto es, derrame de disco).

Abuso y dependencia: El pramipexol no es una sustancia controlada. No se han efectuado, en animales, estudios inherentes a la potencialidad de producir abuso, tolerancia o dependencia física. En los ensayos experimentales efectuados en ratas, para determinar dependencia, el pramipexol ha mostrado poco o ningún efecto.

Los pacientes y quienes cuidan de ellos deben ser advertidos del hecho de que el comportamiento anormal (que refleja síntomas de trastornos del control del impulso y comportamientos compulsivos) tal como excesos alimentarios, compra compulsiva, hipersexualidad e inclinación patológica a los juegos de azar, se ha observado en pacientes tratados con drogas dopaminérgicas. En estos casos, se debe considerar la reducción de las dosis, o la discontinuación del tratamiento. (Ver Reacciones Adversas).

Aumento de síntomas en el Síndrome de Piernas Inquietas

Hay informes en la literatura que indican que el tratamiento del Síndrome de Piernas Inquietas con medicaciones dopaminérgicas puede resultar en el incremento de los síntomas.

Este incremento se refiere a la aparición temprana de síntomas por la noche (o aún a la tarde), aumento de los síntomas, y/o expansión de los mismos a otras extremidades. El aumento de síntomas fue investigado específicamente en un estudio clínico controlado de más de 26 semanas. El análisis por el método de Kaplan-Meier de tiempo no mostró diferencias significativas entre pramipexol (N = 152) y placebo (N = 149).

Restos en las heces

Algunos pacientes informaron la aparición de restos semejantes a comprimidos de liberación prolongada de Sifrol® intactos en las heces. En caso de que los pacientes hagan esa observación, el médico deberá evaluar nuevamente la respuesta del paciente al tratamiento.

INTERACCIONES

Pramipexol se une en muy baja proporción (<20%) a las proteínas plasmáticas y en el hombre se observa poca biotransformación. Por ello, la interacción con otros medicamentos que afectan la unión a proteínas plasmáticas o la eliminación por biotransformación son improbables.

Los medicamentos que inhiben la secreción tubular renal activa de drogas o son eliminados por secreción tubular renal activa, tales como cimetidina, ranitidina, diltiazem, triamtirene, verapamilo, quinidina y quinina, probenecid, pueden interactuar con pramipexol resultando en una reducción del clearance de una o ambas drogas y producir una prolongación de la vida media de pramipexol. En caso de tratamiento concomitante con este tipo de drogas (incluyendo amantadina), se debe prestar atención a los signos de sobreestimulación dopaminérgica, tales como disquinesias, agitación o alucinaciones. En tales casos, la reducción de la dosis es necesaria.

Selegilina y levodopa no influyen la farmacocinética de pramipexol. El grado global de absorción o eliminación de la levodopa no es modificado por pramipexol. No se ha evaluado la interacción con anticolinérgicos y amantadina.

Debido a que los anticolinérgicos son principalmente eliminados por metabolismo hepático, las interacciones farmacocinéticas fármaco-fármaco con pramipexol son muy improbables. Es posible que con amantadina se produzca una interacción a través del mismo sistema de excreción en el riñón.

Medicamentos antipsicóticos

No se recomienda la administración concomitante de antipsicóticos y pramipexol; por ejemplo, cuando se prevén efectos antagonistas de la dopamina. (Véase la sección Advertencias y precauciones).

Cuando se aumentan las dosis de pramipexol se recomienda disminuir la de levodopa y mantener constante la de los otros medicamentos antiparkinsonianos.

Durante el tratamiento con pramipexol la administración de otros medicamentos sedantes, alcohol o bien medicamentos que aumentan los niveles plasmáticos de pramipexol (como la cimetidina) debe efectuarse con precaución, dado el riesgo de potenciación del efecto.

Embarazo, lactancia y fertilidad:

Embarazo

No se ha investigado el efecto sobre el embarazo y la lactancia en humanos. Pramipexol no fue teratogénico en ratas y conejos. En estudios efectuados en ratas, se ha observado un retraso en el desarrollo sexual (por ejemplo: la separación del prepucio y la abertura vaginal). Se desconoce su relevancia en humanos. Además, resultó embriotóxico en dosis tóxicas para la rata. No se debe emplear durante el embarazo, excepto bajo expresa indicación médica. El médico podría administrar pramipexol sólo si considera que el potencial beneficio justifica el riesgo potencial en el feto.

Lactancia

Debido a que pramipexol inhibe la secreción de prolactina, puede inhibir la secreción láctea por lo cual **pramipexol no debe ser administrado durante la lactancia.**

Fertilidad

No se han llevado a cabo estudios del efecto sobre la fertilidad humana. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre la fertilidad masculina.

Conducción de vehículos y uso de maquinarias

Los pacientes deben estar pendientes del hecho de que algunas alucinaciones puedan ocurrir y que puedan afectar la habilidad para manejar.

Debe alertarse a los pacientes sobre los efectos sedantes potenciales de SIFROL® que incluyen la somnolencia y la posibilidad de quedarse dormido durante las actividades propias de la vida diaria. (Véase la sección Advertencias y precauciones)

REACCIONES ADVERSAS:

Resumen tabulado de reacciones adversas

Se han reportado las siguientes reacciones adversas con el uso de SIFROL® en los ensayos clínicos y durante la experiencia posterior a la comercialización.

<i>Terminología de la Clasificación por órganos y sistemas del MedDRA</i>	<i>Reacciones adversas al pramipexol</i>
Infecciones e infestaciones	Neumonía
Trastornos endócrinos	Secreción inadecuada de la hormona antidiurética
Trastornos psiquiátricos	Comportamientos anormales (que reflejen síntomas de enfermedades de control de impulsos y conductas compulsivas) tales como atracones de comida, compras compulsivas, hipersexualidad y ludopatía Sueños anormales Confusión Delirios Alucinaciones Hiperfagia Insomnio Alteraciones de la libido Paranoia Inquietud
Trastornos del sistema nervioso	Amnesia Antecollis Vértigo Disquinesia Cefalea Hiperquinesia Somnolencia Inicio súbito del sueño Sincope
Trastornos oculares	Deterioro visual inclusive diplopía, visión borrosa y reducción de la agudeza visual
Trastornos cardíacos	Falla cardíaca
Trastornos vasculares	Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea Hipo
Trastornos gastrointestinales	Constipación Náusea Vómito
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hipersensibilidad Prurito Exantema
Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración	Fatiga Edema periférico Síndrome de abstinencia del medicamento (Síndrome de abstinencia del agonista de la dopamina) (Véase la sección Advertencias y precauciones especiales)
Investigaciones	Reducción de peso, inclusive disminución del apetito Aumento de peso

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Inicio súbito del sueño y somnolencia

Pacientes en tratamiento con pramipexol han reportado quedarse dormidos durante las actividades de la vida diaria inclusive la operación de vehículos motorizados lo cual, en algunas ocasiones, ha causado accidentes. Algunos de ellos no reportaron signos de alerta, tal como la somnolencia, la cual es común que suceda en pacientes a los cuales se les administró pramipexol y que, de acuerdo con el conocimiento actual de la fisiología del sueño, siempre lo precede. No existe una relación clara con la duración del tratamiento. Algunos pacientes se encontraban ingiriendo otro medicamento con propiedades sedativas potenciales. En muchos casos donde existió información disponible, no existieron más episodios tras la reducción de la dosis o con la interrupción del tratamiento.

Hipotensión

La incidencia de hipotensión bajo tratamiento con SIFROL, comparado con placebo, no fue superior. Sin embargo, puede ocurrir hipotensión en algunos pacientes, al comienzo del tratamiento, sobre todo si se incrementa la dosis en menor tiempo que el recomendado.

Alteraciones de la libido

SIFROL puede estar asociado a trastornos de la libido (incremento o disminución).

Falla cardíaca

Se ha informado insuficiencia cardíaca en estudios clínicos y experiencia post-comercialización en pacientes tratados con pramipexol. El uso de pramipexol en un estudio farmacoepidemiológico se asoció con mayor riesgo de insuficiencia cardíaca en comparación con su no utilización. La relación causal entre la insuficiencia cardíaca y el uso de pramipexol aún no ha sido demostrada.

SOBREDOSIFICACION:

Síntomas

No hay experiencia clínica en sobredosis masiva.

Pueden, en este caso presentarse síntomas inherentes a su farmacodinamia: náuseas, vómitos, hiperquinesia, alucinaciones, agitación e hipotensión arterial.

Tratamiento

Dado que no existe un antídoto específico, se indica el tratamiento sintomático: si hay excitación pueden indicarse neurolepticos.

El tratamiento de la sobredosificación puede requerir lavado gástrico y medidas generales como hidratación endovenosa y monitoreo electrocardiográfico.

La hemodiálisis no ha demostrado ser eficaz.

"Ante esta eventualidad concurrir al hospital o comunicarse con los centros de toxicología: Htal. de Niños R. Gutiérrez tel. 011-4962-6666/2247, Htal. P. de Elizalde tel. 011-4300-2115, Htal. Fernández tel. 011-4801-5555 y Htal. A. Posadas tel. 011-4658-7777/4654-6648."

"Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

PROYECTO DE PROSPECTO
ORIGINAL



O llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en su envase original, y no almacenar a temperatura superior a 30° C.
Proteger de la luz.

PRESENTACION:

SIFROL® 0,250 mg y 1,0 mg envases con 30 y 100 comprimidos.
Pramipexol es una droga original, producto de investigación conjunta de los laboratorios Boehringer Ingelheim, Alemania y Pharmacia, EE.UU.

Bajo licencia de:

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, Ingelheim am Rhein, Alemania.

Elaborados por:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GmbH & Co. KG, Alemania.

Acondicionado en:

- Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacéutica Ltda. – Brasil
- Av. San Martín 4550, La Tablada Pcia. de Bs.As. Argentina

Nota: la información de fabricación a ser incluida en los prospectos de las unidades de venta será la información correspondiente a la ruta de abastecimiento real del producto.

Importado por:

Boehringer Ingelheim S.A.

Juana Azurduy 1534, C.A.B.A. Tel. (011)-4704-8600

Director Técnico: Marcelo Ostrower, Farmacéutico y Bioquímico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 47.322

NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Fecha de última revisión:

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "M. Ostrower".

Marcelo Carlos Ostrower
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M.N N° 14.225
Director Técnico



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-107758985- BOEHRINGER - Prospectos SIFROL - Certificado N47.322

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 22 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.03.15 23:35:09 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.03.15 23:34:33 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

**SIFROL®
PRAMIPEXOL**

COMPRIMIDOS

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ALEMANA

Concentración 0,250 mg

Cada comprimido contiene:

Pramipexol diclorhidrato monohidrato 0,250 mg

(equivalente a 0,18 mg de Pramipexol)

en un excipiente de manitol, almidón de maíz, sílice coloidal, polividona y estearato de magnesio, c.s.

Concentración 1 mg

Cada comprimido contiene:

Pramipexol diclorhidrato monohidrato 1 mg

(equivalente a 0,7 mg de Pramipexol)

en un excipiente de manitol, almidón de maíz, sílice coloidal, polividona y estearato de magnesio, c.s.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto

1. Qué es SIFROL y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar SIFROL
3. Cómo tomar SIFROL
4. Posibles efectos adversos

1. Qué es SIFROL y para qué se utiliza

SIFROL contiene el principio activo pramipexol y pertenece a un grupo de medicamentos denominados agonistas dopaminérgicos, que estimulan los receptores de la dopamina en el cerebro. La estimulación de los receptores dopaminérgicos desencadena impulsos nerviosos en el cerebro que ayudan a controlar los movimientos del cuerpo.

SIFROL se utiliza para:

- tratar los síntomas de la enfermedad de Parkinson idiopática en adultos. Puede utilizarse solo o en combinación con levodopa (otro medicamento para la enfermedad de Parkinson).
- tratar los síntomas del Síndrome de Piernas Inquietas idiopático de moderado a grave en

adultos.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar SIFROL

No tome SIFROL:

-si es alérgico al pramipexol o a alguno de los demás componentes de este medicamento

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar SIFROL. Informe a su médico si padece o ha padecido alguna enfermedad o síntoma, especialmente cualquiera de los siguientes:

- Enfermedad del riñón.

- Alucinaciones (ver, oír o sentir cosas que no están presentes). La mayoría de las alucinaciones son visuales.

- Discinesia (p. ej. movimientos involuntarios anormales de las extremidades).

Si tiene enfermedad de Parkinson avanzada y también está utilizando levodopa, podría presentar discinesia durante el aumento progresivo de la dosis de SIFROL.

- Somnolencia y episodios de sueño repentino.

- Uso excesivo y ansia por el medicamento.

- Psicosis (p. ej. parecida a los síntomas de esquizofrenia).

- Alteración de la visión.

Debe someterse a revisiones oculares periódicas durante el tratamiento con SIFROL.

- Enfermedad grave del corazón o de los vasos sanguíneos.

Debe someterse a controles periódicos de la presión sanguínea, especialmente al principio del tratamiento, con el fin de evitar la hipotensión postural (un descenso de la presión de la sangre al ponerse de pie).

- Aumento de los síntomas.

Puede experimentar que los síntomas empiezan antes de lo habitual, son más intensos y afectan a otras extremidades.

Informe a su médico si usted, su familia o cuidadores notan que usted está desarrollando impulsos o ansias de comportarse de forma inusual en usted y que no puede resistirse al impulso, instinto o tentación de llevar a cabo ciertas actividades que pueden dañarle a usted o a otros. Esto se denomina trastorno del control de impulsos y puede incluir comportamientos como adicción al juego, ingesta o gasto excesivo, apetito sexual anormalmente alto o preocupación por un aumento de los pensamientos y sentimientos sexuales. Podría ser necesario que su médico ajuste o interrumpa la dosis.

Informe a su médico si usted, su familia o cuidadores notan que usted está desarrollando manía (agitación, sentirse exaltado o sobreexcitado) o delirio (disminución de la conciencia, confusión o pérdida de contacto con la realidad). Podría ser necesario que su médico ajuste o interrumpa su dosis.

Informe a su médico si nota síntomas como depresión, apatía, ansiedad, fatiga, sudoración o dolor al interrumpir o reducir el tratamiento con SIFROL. Si los problemas persisten más de unas semanas, podría ser necesario que su médico ajuste su tratamiento.

Niños y adolescentes

SIFROL no está recomendado para uso en niños o adolescentes menores de 18 años.

Otros medicamentos y SIFROL

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto incluye medicamentos, plantas medicinales, alimentos naturales o suplementos nutricionales que haya obtenido sin receta médica. Debe evitar el uso de SIFROL junto con medicamentos antipsicóticos.

Tenga precaución si está utilizando los siguientes medicamentos:

- cimetidina (para el tratamiento del exceso de ácido y de las úlceras en el estómago)
- amantadina (que puede ser utilizada en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson)
- mexiletina (para el tratamiento de latidos del corazón irregulares, una condición conocida como arritmia ventricular)
- zidovudina (que puede ser utilizada para tratar el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), una enfermedad del sistema inmunológico humano)
- cisplatino (para tratar varios tipos de cánceres)
- quinina (que puede ser utilizada para la prevención de los calambres dolorosos en las piernas que ocurren por la noche y para el tratamiento de un tipo de malaria conocida como malaria falciparum (malaria maligna))
- procainamida (para tratar el latido irregular del corazón)

Si está utilizando levodopa, se recomienda disminuir la dosis de levodopa al iniciar el tratamiento con SIFROL.

Tenga precaución si está utilizando medicamentos tranquilizantes (con efecto sedante) o si bebe alcohol. En estos casos SIFROL puede afectar su capacidad para conducir y manejar maquinaria.

Toma de SIFROL con alimentos, bebidas y alcohol

Debe tener precaución si bebe alcohol durante el tratamiento con SIFROL. Puede tomar SIFROL con o sin alimentos.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. Su médico le indicará si debe continuar el tratamiento con SIFROL.

No se conoce el efecto de SIFROL sobre el feto. Por lo tanto, no tome SIFROL si está embarazada a menos que su médico se lo indique.

SIFROL no debe utilizarse durante la lactancia. SIFROL puede disminuir la producción de leche materna. Además puede pasar a la leche materna y llegar a su bebé. Si el uso de SIFROL es imprescindible, debe interrumpirse la lactancia.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

SIFROL puede causar alucinaciones (ver, oír o sentir cosas que no están presentes). Si sucede, no conduzca ni maneje máquinas.

SIFROL se ha asociado con somnolencia y episodios de sueño repentino, especialmente en pacientes con enfermedad de Parkinson. Si sufre estos efectos adversos, no debe conducir ni manejar máquinas. Informe a su médico si esto le sucede.



Información importante sobre alguno de los componentes de SIFROL

Los comprimidos de SIFROL contienen manitol. Puede tener un ligero efecto laxante.

3. Cómo tomar SIFROL

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico.

En caso de duda, consulte de nuevo a su médico. Su médico le indicará la posología correcta. Puede tomar SIFROL con o sin alimentos. Los comprimidos deben tragarse con agua.

DOSIFICACION. MODO DE ADMINISTRACION:

Enfermedad Parkinson:

La dosis diaria de SIFROL® debe determinarse en forma individual en cada paciente.

La dosis total diaria debe administrarse en 3 tomas iguales.

Los comprimidos deben tomarse con agua, coincidiendo o no con la ingesta de comidas.

Tratamiento Inicial: La dosis debe ser aumentada gradualmente a partir de una dosis inicial de 0,375 mg por día e incrementada cada 5 a 7 días. Si el paciente no presenta reacciones adversas, la dosis debe ser aumentada hasta lograr el máximo efecto terapéutico.

Si se requiere un aumento ulterior de la dosis, la dosis diaria debe aumentarse en 0,75 mg en intervalos semanales hasta un máximo de 4,5 mg por día.

Tratamiento de Mantenimiento: La dosis individual debe estar en un rango de 0,375 mg hasta un máximo de 4,5 mg por día. En estudios clínicos, en pacientes con enfermedad inicial y avanzada, se ha observado eficacia, en el período de aumento de la dosis, a partir de una dosis diaria de 1,5 mg.

Esto no excluye la posibilidad de que en algunos pacientes, dosis mayores de 1,5 mg por día pueden proporcionar un beneficio terapéutico adicional. Esto es de importancia fundamentalmente en el caso de pacientes con enfermedad avanzada en los que se intenta reducir la dosis de levodopa.

Suspensión del tratamiento: SIFROL debe disminuirse en forma progresiva a razón de 0,75 mg por día hasta que la dosis diaria se haya reducido a 0,75 mg. Posteriormente, la dosis debe reducirse de a 0,375 mg por día.
(Véase la sección Advertencias).

Dosificación de Pramipexol en caso de tratamiento combinado con levodopa: Se recomienda la disminución de la dosis de levodopa tanto en el período de aumento de la dosis como en el de mantenimiento de pramipexol. Esto puede ser necesario para evitar la estimulación dopaminérgica excesiva.

Dosificación en pacientes con Insuficiencia Renal:

Como la eliminación de pramipexol depende de la función renal, se aconseja el siguiente esquema de dosificación para el inicio del tratamiento:

Los pacientes con un clearance de creatinina por encima de 50 ml/min no requieren ninguna reducción en la dosis diaria o en la frecuencia de administración.

En los pacientes con un clearance de creatinina de entre 20 y 50 ml/min, la dosis diaria inicial de SIFROL® debe administrarse en dos tomas divididas comenzando con una dosis de 0,125

mg dos veces por día (0,25 mg diarios). No debe superarse una dosis diaria máxima de 2,25 mg de pramipexol.

En pacientes con clearance de creatinina menor a 20 ml/min, la dosis diaria de SIFROL® debe ser administrada en única dosis, comenzando con 0.125 mg diarios. No debe superarse una dosis diaria máxima de 1,5 mg de pramipexol

Si el funcionamiento renal disminuye durante el tratamiento de mantenimiento debe reducirse la dosis diaria de SIFROL® en la misma proporción en que disminuye el clearance de creatinina. Por ejemplo, si el clearance de creatinina disminuye en un 30 %, debe reducirse la dosis diaria de pramipexol en un 30 %. La dosis diaria puede ser administrada en dos tomas divididas si el clearance de creatinina está entre 20 y 50 ml/min y como única dosis diaria si el clearance de creatinina es menos que 20 ml/min.

Dosificación en pacientes con Insuficiencia Hepática: En este caso no se considera necesario disminuir la dosis.

Síndrome de Piernas Inquietas:

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

La dosis inicial recomendada de SIFROL® es 0,125 mg una vez por día 2 - 3 horas antes de acostarse. Para pacientes que requieran alivio sintomático adicional, la dosis puede incrementarse cada 4 - 7 días hasta un máximo de 0,75 mg por día.

Discontinuación del tratamiento:

SIFROL® puede interrumpirse sin tenerlo que hacer de manera paulatina.

En un estudio clínico de 26 semanas, controlado con placebo, se observó un empeoramiento de los síntomas del Síndrome de Piernas Inquietas, (empeoramiento de la severidad de los síntomas en comparación con el estado basal), en el 10% de los pacientes (14 de 135), luego de la discontinuación brusca del fármaco. Este efecto fue similar para todas las dosis.

Administración en pacientes con deterioro renal:

La eliminación de SIFROL® depende de la función renal y está relacionada íntimamente con la depuración de creatinina. En base a un estudio farmacocinético en sujetos con deterioro renal, los pacientes con una depuración de creatinina superior a 20 ml/min no requieren reducción en la dosis diaria. El uso de SIFROL® en pacientes con Síndrome de piernas inquietas con deterioro renal no ha sido estudiado.

Administración en pacientes con deterioro hepático:

No se considera necesaria una reducción de la dosis en pacientes con deterioro hepático, ya que aproximadamente el 90% del fármaco absorbido se excreta a través del riñón.

Administración a niños y adolescentes:

No se han establecido la seguridad y la eficacia de SIFROL® en niños y adolescentes hasta los 18 años de edad.

Si olvidó tomar SIFROL

No se preocupe. Omita esa dosis por completo y tome la próxima dosis a la hora correcta. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con SIFROL

No interrumpa su tratamiento con SIFROL sin consultar antes con su médico. Si debe interrumpir su tratamiento con este medicamento, su médico reducirá su dosis de forma gradual. Así se reduce el riesgo de empeorar los síntomas.

Si tiene la enfermedad de Parkinson no debe interrumpir su tratamiento con SIFROL de forma brusca.

Una interrupción repentina puede causar la aparición de un trastorno llamado síndrome neuroléptico maligno que puede representar un riesgo muy importante para la salud. Estos síntomas incluyen:

- acinesia (pérdida de movimiento muscular)
- rigidez muscular
- fiebre
- presión sanguínea inestable
- taquicardia (aumento del ritmo del corazón)
- confusión
- disminución del nivel de conciencia (p. ej. coma)

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico

Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. La clasificación de los efectos adversos se basa en las siguientes frecuencias:

Muy frecuentes	pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas
Frecuentes	pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas
Poco frecuentes	pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas
Raros	pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas
Muy raros	pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas
Frecuencia no conocida	no puede estimarse a partir de los datos disponibles

Si usted padece la enfermedad de Parkinson, puede experimentar los siguientes efectos adversos:

Muy frecuentes:

- Disquiinesia (p. ej. movimientos involuntarios anormales de las extremidades)
- Somnolencia
- Mareo

- Náuseas

Frecuentes:

- Necesidad de comportarse de una forma no habitual
- Alucinaciones (ver, oír o sentir cosas que no están presentes)
- Confusión
- Cansancio (fatiga)
- Insomnio
- Exceso de líquidos, habitualmente en las piernas (edema periférico)
- Dolor de cabeza
- Hipotensión (presión sanguínea baja)
- Sueños anormales
- Estreñimiento
- Alteración de la visión
- Vómitos (ganas de vomitar)
- Pérdida de peso incluyendo pérdida de apetito

Poco frecuentes:

- Paranoia (p.ej. preocupación excesiva por su salud)
- Delirio
- Excesiva somnolencia durante el día y episodios de sueño repentino
- Amnesia (alteración de la memoria)
- Hiperquinesia (aumento de los movimientos e incapacidad de mantenerse quieto)
- Aumento de peso
- Reacciones alérgicas (p. ej. erupciones cutáneas, picor, hipersensibilidad)
- Desmayo
- Insuficiencia cardíaca (problemas de corazón que pueden provocar respiración entrecortada o hinchazón de los tobillos)*
- Secreción inadecuada de la hormona antidiurética*
- Inquietud
- Disnea (dificultad para respirar)
- Hipo
- Neumonía (infección de los pulmones)
- Incapacidad de resistir el impulso, instinto o tentación de realizar una acción que puede ser dañina para usted o para otros, pudiendo incluir:
 - Fuerte impulso de jugar excesivamente a pesar de las serias consecuencias personales o familiares.
 - Interés sexual alterado o aumentado y comportamiento preocupante para usted o para otros, por ejemplo, aumento del apetito sexual.
 - Compra o gasto excesivo incontrolable.
 - Atracón (ingesta de grandes cantidades de comida en un corto periodo de tiempo) o ingesta compulsiva (ingesta de más comida de lo normal y más de la necesaria para satisfacer el hambre)*
 - Delirio (disminución de la conciencia, confusión, pérdida de contacto con la realidad)

Raros:

- Manía (agitación, sentirse exaltado o sobreexcitado)

Frecuencia no conocida:

- Después de interrumpir o reducir el tratamiento con SIFROL: pueden producirse depresión, apatía, ansiedad, fatiga, sudoración o dolor (lo que se denomina síndrome de abstinencia a

agonistas de la dopamina o SAAD).

- Antecollis
- Síndrome de abstinencia del medicamento

Informe a su médico si presenta alguno de estos comportamientos; él le explicará la manera de manejar o reducir los síntomas.

Para los efectos adversos señalados con * no es posible disponer de una estimación precisa de la frecuencia, ya que estos efectos adversos no se observaron en ensayos clínicos entre 2.762 pacientes tratados con pramipexol. La categoría de la frecuencia probablemente no es superior a "poco frecuente".

Si usted padece el Síndrome de Piernas Inquietas, puede experimentar los siguientes efectos adversos:

Muy frecuentes:

- Náuseas

Frecuentes:

- Cambios en el patrón del sueño, como insomnio y somnolencia
- Cansancio (fatiga)
- Dolor de cabeza
- Sueños anormales
- Estreñimiento
- Mareo
- Vómitos (ganas de vomitar)

Poco frecuentes:

- Necesidad de comportarse de una forma no habitual*
- Insuficiencia cardíaca (problemas de corazón que pueden provocar respiración entrecortada o hinchazón de los tobillos)*
- Secreción inadecuada de la hormona antidiurética*
- Discinesia (p. ej. movimientos involuntarios anormales de las extremidades)
- Hipercinesia (aumento de los movimientos e incapacidad de mantenerse quieto)*
- Paranoia (p.ej. preocupación excesiva por su salud)*
- Delusión*
- Amnesia (alteración de la memoria)*
- Alucinaciones (ver, oír o sentir cosas que no están presentes)
- Confusión
- Excesiva somnolencia durante el día y episodios de sueño repentino
- Aumento de peso
- Hipotensión (presión sanguínea baja)
- Exceso de líquidos, habitualmente en las piernas (edema periférico)
- Reacciones alérgicas (p. ej. erupciones cutáneas, picor, hipersensibilidad)
- Desmayo
- Inquietud
- Alteración de la visión
- Pérdida de peso incluyendo pérdida de apetito
- Disnea (dificultad para respirar)
- Hipo
- Neumonía (infección de los pulmones)*
- Incapacidad de resistir el impulso, instinto o tentación de realizar una acción que puede ser dañina para usted o para otros, pudiendo incluir:
- Fuerte impulso de jugar excesivamente a pesar de las serias consecuencias personales

PROYECTO DE PROSPECTO
ORIGINAL



o familiares.*

- Interés sexual alterado o aumentado y comportamiento preocupante para usted o para otros, por ejemplo, aumento del apetito sexual.*
- Compra o gasto excesivo incontrolable.*
- Atracón (ingesta de grandes cantidades de comida en un corto periodo de tiempo) o ingesta compulsiva (ingesta de más comida de lo normal y más de la necesaria para satisfacer el hambre)*
- Manía (agitación, sentirse exaltado o sobreexcitado)*
- Delirio (disminución de la conciencia, confusión, pérdida de contacto con la realidad)*

Frecuencia no conocida:

- Después de interrumpir o reducir el tratamiento con SIFROL: pueden producirse depresión, apatía, ansiedad, fatiga, sudoración o dolor (lo que se denomina síndrome de abstinencia a agonistas de la dopamina o SAAD).
- Antecollis
- Síndrome de abstinencia del medicamento

Informe a su médico si presenta alguno de estos comportamientos; él le explicará la manera de manejar o reducir los síntomas.

Para los efectos adversos señalados con * no es posible disponer de una estimación precisa de la frecuencia, ya que estos efectos adversos no se observaron en ensayos clínicos entre 1.395 pacientes tratados con pramipexol. La categoría de la frecuencia probablemente no es superior a "poco frecuente".

SOBREDOSIFICACION:

"Ante esta eventualidad concurrir al hospital o comunicarse con los centros de toxicología: Htal. de Niños R. Gutiérrez tel. 011-4962-6666/2247, Htal. P. de Elizalde tel. 011-4300-2115, Htal. Fernández tel. 011-4801-5555 y Htal. A. Posadas tel. 011-4658-7777/4654-6648."

"Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> O llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en su envase original, y no almacenar a temperatura superior a 30° C.
Proteger de la luz.

PRESENTACION:

SIFROL® 0,250 mg y 1,0 mg envases con 30 y 100 comprimidos.
Pramipexol es una droga original, producto de investigación conjunta de los laboratorios Boehringer Ingelheim, Alemania y Pharmacia, EE.UU.

Bajo licencia de:

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, Ingelheim am Rhein, Alemania.

Elaborados por:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GmbH & Co. KG, Alemania.

Acondicionado en:

PROYECTO DE PROSPECTO
ORIGINAL



- Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacéutica Ltda. – Brasil
- Av. San Martín 4550, La Tablada Pcia. de Bs.As. Argentina

Nota: la información de fabricación a ser incluida en los prospectos de las unidades de venta será la información correspondiente a la ruta de abastecimiento real del producto.

Importado por:

Boehringer Ingelheim S.A.

Juana Azurduy 1534, C.A.B.A. Tel. (011)-4704-8600

Director Técnico: Marcelo Ostrower, Farmacéutico y Bioquímico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 47.322

NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Fecha de última revisión:

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Marcelo", is written over the printed name and title of the technical director.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-107758985- BOEHRINGER -Inf pacientes SIFROL - Certificado N47.322.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 19 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.03.15 23:30:49 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.03.15 23:30:50 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**SIFROL[®]
PRAMIPEXOL**

Comprimido de liberación prolongada

COMPOSICIÓN**Concentración 0.375 mg**

Cada comprimido de liberación prolongada contiene:

Pramipexol diclorhidrato monohidrato 0,375 mg (equivalente a 0.26 mg de Pramipexol)

Excipientes (Hipromelosa 2208, Almidón de Maíz, Carbomer 941, Sílica coloidal anhidra y Estearato de magnesio) c.s.

Concentración 0.75 mg

Cada comprimido de liberación prolongada contiene:

Pramipexol diclorhidrato monohidrato 0,75 mg (equivalente a 0.52 mg de Pramipexol)

Excipientes (Hipromelosa 2208, Almidón de Maíz, Carbomer 941, Sílica coloidal anhidra, Estearato de magnesio) c.s.

Concentración 1.5 mg

Cada comprimido de liberación prolongada contiene:

Pramipexol diclorhidrato monohidrato 1,5 mg (equivalente a 1.05 mg de Pramipexol)

Excipientes (Hipromelosa 2208, Almidón de Maíz, Carbomer 941, Sílica coloidal anhidra, Estearato de magnesio) c.s.

Concentración 3 mg

Cada comprimido de liberación prolongada contiene:

Pramipexol diclorhidrato monohidrato 3 mg (equivalente a 2.1 mg de Pramipexol)

Excipientes (Hipromelosa 2208, Almidón de Maíz, Carbomer 941, Sílica coloidal anhidra, Estearato de magnesio) c.s.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

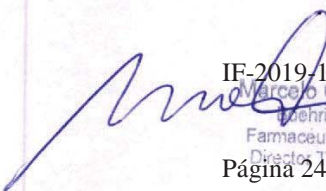
Contenido del prospecto

1. Qué es SIFROL ER y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar SIFROL

2019 Boehringer Ingelheim Argentina

Página 13 de 21

Todos los derechos reservados.



IF-2019-108066398-APN-DGA#ANMAT
Marcelo Carlos Ostrower
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M.N. N° 4.225
Director Técnico Argentado
Página 243 de 272

3. Cómo tomar SIFROL ER
4. Posibles efectos adversos

¿Qué es y para que se utiliza?

SIFROL ER contiene el principio activo pramipexol y pertenece a un grupo de medicamentos denominados agonistas dopaminérgicos, que estimulan los receptores de la dopamina en el cerebro. La estimulación de los receptores dopaminérgicos desencadena impulsos nerviosos en el cerebro que ayudan a controlar los movimientos del cuerpo.

SIFROL ER se utiliza para: tratar los síntomas de la enfermedad de Parkinson idiopática en adultos. Puede utilizarse solo o en combinación con levodopa (otro medicamento para la enfermedad de Parkinson).

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar SIFROL ER

No tome SIFROL ER:

-si es alérgico al pramipexol o a alguno de los demás componentes de este medicamento.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar SIFROL ER Informe a su médico si padece o ha padecido alguna enfermedad o síntoma, especialmente cualquiera de los siguientes:

- Enfermedad del riñón.
- Alucinaciones (ver, oír o sentir cosas que no están presentes). La mayoría de las alucinaciones son visuales.
- Disquinesia (p. ej. movimientos involuntarios anormales de las extremidades).

Si tiene enfermedad de Parkinson avanzada y también está utilizando levodopa, podría presentar disquinesia durante el aumento progresivo de la dosis de SIFROL ER.

- Somnolencia y episodios de sueño repentino.
- Uso excesivo y ansia por el medicamento.
- Psicosis (p. ej. parecida a los síntomas de esquizofrenia).
- Alteración de la visión.

Debe someterse a revisiones oculares periódicas durante el tratamiento con SIFROL.

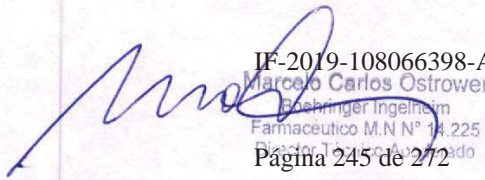
- Enfermedad grave del corazón o de los vasos sanguíneos.

Debe someterse a controles periódicos de la presión sanguínea, especialmente al principio del tratamiento, con el fin de evitar la hipotensión postural (un descenso de la presión de la sangre al ponerse de pie).

Informe a su médico si usted, su familia o cuidadores notan que usted está desarrollando impulsos o ansias de comportarse de forma inusual en usted y que no puede resistirse al impulso, instinto o tentación de llevar a cabo ciertas actividades que pueden dañarle a usted o a otros. Esto

2019 Boehringer Ingelheim Argentina Página 14 de 21

Todos los derechos reservados.


IF-2019-108066398-APN-DGA#ANMAT
Marcelo Carlos Ostrower
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M.N. N° 14.225
Buenos Aires, Argentina
Página 245 de 272

se denomina trastorno del control de impulsos y puede incluir comportamientos como adicción al juego, ingesta o gasto excesivo, apetito sexual anormalmente alto o preocupación por un aumento de los pensamientos y sentimientos sexuales. Podría ser necesario que su médico ajuste o interrumpa la dosis.

Informe a su médico si usted, su familia o cuidadores notan que usted está desarrollando manía (agitación, sentirse exaltado o sobreexcitado) o delirio (disminución de la conciencia, confusión, pérdida de contacto con la realidad). Podría ser necesario que su médico ajuste o interrumpa su dosis.

Informe a su médico si nota síntomas como depresión, apatía, ansiedad, fatiga, sudoración o dolor al interrumpir o reducir el tratamiento con SIFROL ER. Si los problemas persisten más de unas semanas, podría ser necesario que su médico ajuste su tratamiento.

SIFROL ER comprimidos de liberación prolongada es un comprimido especialmente diseñado del cual se libera gradualmente el principio activo una vez ingerido el comprimido. En ocasiones pueden excretarse y verse en las heces partes de los comprimidos que pueden parecer comprimidos enteros.

Informe a su médico si encuentra fragmentos de comprimidos en las heces.

Niños y adolescentes

SIFROL ER no está recomendado para uso en niños o adolescentes menores de 18 años.

Otros medicamentos y SIFROL ER

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto incluye medicamentos, plantas medicinales, alimentos naturales o suplementos nutricionales que haya obtenido sin receta médica. Debe evitar el uso de SIFROL ER junto con medicamentos antipsicóticos.

Tenga precaución si está utilizando los siguientes medicamentos:

- cimetidina (para el tratamiento del exceso de ácido y de las úlceras en el estómago)
- amantadina (que puede ser utilizada en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson)
- mexiletina (para el tratamiento de latidos del corazón irregulares, una condición conocida como arritmia ventricular)
- zidovudina (que puede ser utilizada para tratar el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), una enfermedad del sistema inmunológico humano)
- cisplatino (para tratar varios tipos de cánceres)
- quinina (que puede ser utilizada para la prevención de los calambres dolorosos en las piernas que ocurren por la noche y para el tratamiento de un tipo de malaria conocida como malaria falciparum (malaria maligna))
- procainamida (para tratar el latido irregular del corazón)

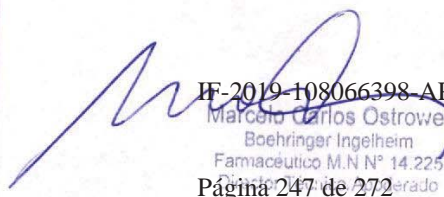
Si está utilizando levodopa, se recomienda disminuir la dosis de levodopa al iniciar el tratamiento con SIFROL ER.

Tenga precaución si está utilizando medicamentos tranquilizantes (con efecto sedante) o si bebe alcohol. En estos casos SIFROL ER puede afectar su capacidad para conducir y manejar maquinaria.

2019 Boehringer Ingelheim Argentina

Página 15 de 21

Todos los derechos reservados.



IF-2019-108066398-APN-DGA#ANMAT
Marcelo Carlos Ostrower
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M.N. N° 14.225
Buenos Aires, Argentina

IF-2019-108066398-APN-DGA#ANMAT

Toma de SIFROL con alimentos, bebidas y alcohol

Debe tener precaución si bebe alcohol durante el tratamiento con SIFROL ER.
Puede tomar SIFROL ER con o sin alimentos.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. Su médico le indicará si debe continuar el tratamiento con SIFROL ER.

No se conoce el efecto de SIFROL ER sobre el feto. Por lo tanto, no tome SIFROL ER si está embarazada a menos que su médico se lo indique.

SIFROL ER no debe utilizarse durante la lactancia. SIFROL ER puede disminuir la producción de leche materna. Además, puede pasar a la leche materna y llegar a su bebé. Si el uso de SIFROL ER es imprescindible, debe interrumpirse la lactancia.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

SIFROL ER puede causar alucinaciones (ver, oír o sentir cosas que no están presentes). Si sucede, no conduzca ni maneje máquinas.

SIFROL ER se ha asociado con somnolencia y episodios de sueño repentino, especialmente en pacientes con enfermedad de Parkinson. Si sufre estos efectos adversos, no debe conducir ni manejar máquinas. Informe a su médico si esto le sucede.

3. Cómo tomar SIFROL ER

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico.

En caso de duda, consulte de nuevo a su médico. Su médico le indicará la posología correcta. Tome SIFROL ER comprimidos de liberación prolongada una vez al día y sobre la misma hora cada día.

Puede tomar SIFROL ER con o sin alimentos. Los comprimidos deben tragarse enteros con agua. No mastique, divida o triture los comprimidos de liberación prolongada. Si lo hiciera, existe riesgo de sobredosificación, ya que el medicamento puede liberarse en su cuerpo demasiado rápido.

Enfermedad de Parkinson:

Tratamiento Inicial: La dosis debe ser aumentada gradualmente a partir de una dosis inicial de 0,375 mg por día e incrementada cada 5 a 7 días. Si el paciente no presenta reacciones adversas, la dosis debe ser aumentada hasta lograr el máximo efecto terapéutico.

Esquema de titulación de la dosis de SIFROL ER

<i>Semana</i>	<i>Comprimidos de liberación prolongada (mg)</i>
1	0,375
2	0,75
3	1,50

Si se requiere un aumento ulterior de la dosis, la dosis diaria debe aumentarse en 0,75 mg en intervalos semanales hasta un máximo de 4,5 mg por día.

Los pacientes que ya toman SIFROL comprimidos pueden cambiarse a SIFROL ER comprimidos de liberación prolongada de un día a otro a la misma dosis diaria.

Tratamiento de Mantenimiento: La dosis individual debe estar en un rango de 0,375 mg hasta un máximo de 4,5 mg por día. En estudios clínicos, en pacientes con enfermedad inicial y avanzada, se ha observado eficacia, en el período de aumento de la dosis, a partir de una dosis diaria de 1,5 mg. Esto no excluye la posibilidad de que, en algunos pacientes, dosis mayores de 1,5 mg por día pueden proporcionar un beneficio terapéutico adicional. Esto es de importancia fundamentalmente en el caso de pacientes con enfermedad avanzada en los que se intenta reducir la dosis de levodopa.

Dosis omitida

Cuando se olvida una dosis, se debe tomar SIFROL® 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.

Suspensión del tratamiento: SIFROL ER debe disminuirse en forma progresiva a razón de 0,75 mg por día hasta que la dosis diaria se haya reducido a 0,75 mg. Posteriormente, la dosis debe reducirse de a 0,375 mg por día.

Dosificación de pramipexol en caso de tratamiento combinado con levodopa: Se recomienda la disminución de la dosis de levodopa tanto en el período de aumento de la dosis como en el de mantenimiento de pramipexol. Esto puede ser necesario para evitar la estimulación dopaminérgica excesiva.

Dosificación en pacientes con Insuficiencia Renal: Como la eliminación de pramipexol depende de la función renal, se aconseja el siguiente esquema de dosificación para el inicio del tratamiento:

Los pacientes con un clearance (depuración) de creatinina por encima de 50 ml/min no requieren una reducción de la dosis diaria o en la frecuencia de administración.

En pacientes con clearance (depuración) de creatinina entre 30 y 50 ml/min, el tratamiento debe comenzar con 0,375 mg de SIFROL ER comprimidos de liberación prolongada cada dos días.

IF-2019-108066398-APN-DGA#ANMAT

Debe tenerse precaución y evaluar cuidadosamente la respuesta terapéutica y la tolerabilidad antes de aumentar a administración diaria después de una semana. En caso que sea necesario un aumento adicional de la dosis, las dosis diarias se incrementarán en 0,375 mg de pramipexol a intervalos semanales hasta una dosis máxima de 2,25 mg de pramipexol por día.

No se dispone de datos para el tratamiento de pacientes con clearance (depuración) de creatinina menor a 30 ml/min con SIFROL ER comprimidos de liberación prolongada. Debe considerarse el uso de SIFROL comprimidos.

Si la función renal declina durante la terapia de mantenimiento deben seguirse las recomendaciones dadas anteriormente.

Dosificación en pacientes con Insuficiencia Hepática: En este caso no se considera necesario disminuir la dosis.

Si usted está cambiando de SIFROL comprimidos

Su doctor basará su dosis de SIFROL ER comprimidos de liberación prolongada en la dosis de SIFROL que estaba tomando.

El día anterior al cambio, tome sus comprimidos de SIFROL como lo hacía habitualmente. A la mañana siguiente, tome su comprimido de SIFROL ER liberación prolongada y no tome ningún comprimido más de SIFROL.

Si olvidó tomar SIFROL

Si olvidó tomar la dosis de SIFROL ER, pero recuerda tomarla dentro de las 12 horas tras su hora habitual, tome su comprimido y continúe con el próximo comprimido a la hora habitual.

Si olvida tomar la dosis transcurridas más de 12 horas, simplemente tome la siguiente dosis a su hora habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con SIFROL ER

No interrumpa su tratamiento con SIFROL ER sin consultar antes con su médico. Si debe interrumpir su tratamiento con este medicamento, su médico reducirá su dosis de forma gradual. Así se reduce el riesgo de empeorar los síntomas.

Si tiene la enfermedad de Parkinson no debe interrumpir su tratamiento con SIFROL ER de forma brusca.

Una interrupción repentina puede causar la aparición de un trastorno llamado síndrome neuroléptico

maligno que puede representar un riesgo muy importante para la salud. Estos síntomas incluyen:

- acinesia (pérdida de movimiento muscular)
- rigidez muscular
- fiebre
- presión sanguínea inestable
- taquicardia (aumento del ritmo del corazón)
- confusión

IF-2019-108066398-APN-DGA#ANMAT

- disminución del nivel de conciencia (p. ej. coma)

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. La clasificación de los efectos adversos se basa en las siguientes frecuencias:

Muy frecuentes	pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas
Frecuentes	pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas
Poco frecuentes	pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas
Raros	pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas
Muy raros	pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas
Frecuencia no conocida	no puede estimarse a partir de los datos disponibles

Puede experimentar los siguientes efectos adversos:

Muy frecuentes:

- Disquinesia (p. ej. movimientos involuntarios anormales de las extremidades)
- Somnolencia
- Mareo
- Náuseas

Frecuentes:

- Necesidad de comportarse de una forma no habitual
- Alucinaciones (ver, oír o sentir cosas que no están presentes)
- Confusión
- Cansancio (fatiga)
- Insomnio
- Exceso de líquidos, habitualmente en las piernas (edema periférico)
- Dolor de cabeza
- Hipotensión (presión sanguínea baja)
- Sueños anormales
- Estreñimiento
- Alteración de la visión
- Vómitos (ganas de vomitar)
- Pérdida de peso incluyendo pérdida de apetito

Poco frecuentes:

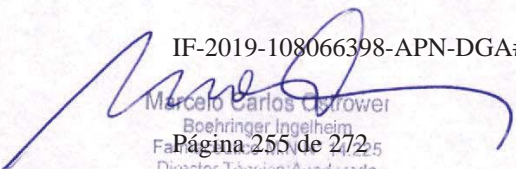
- Paranoia (p.ej. preocupación excesiva por su salud)

2019 Boehringer Ingelheim Argentina

Página 19 de 21

Todos los derechos reservados.

IF-2019-108066398-APN-DGA#ANMAT


 Marcelo Carlos Ostrower
 Boehringer Ingelheim
 Fecha: 25/07/2019
 Director Técnico/Apoderado

- Delirio
 - Excesiva somnolencia durante el día y episodios de sueño repentino
 - Amnesia (alteración de la memoria)
 - Hiperquinesia (aumento de los movimientos e incapacidad de mantenerse quieto)
 - Aumento de peso
 - Reacciones alérgicas (p. ej. erupciones cutáneas, picor, hipersensibilidad)
 - Desmayo
 - Insuficiencia cardíaca (problemas de corazón que pueden provocar respiración entrecortada o hinchazón de los tobillos)*
 - Secreción inadecuada de la hormona antidiurética*
 - Inquietud
 - Disnea (dificultad para respirar)
 - Hipo
 - Neumonía (infección de los pulmones)
 - Incapacidad de resistir el impulso, instinto o tentación de realizar una acción que puede ser dañina para usted o para otros, pudiendo incluir:
 - Fuerte impulso de jugar excesivamente a pesar de las serias consecuencias personales o familiares.
 - Interés sexual alterado o aumentado y comportamiento preocupante para usted o para otros, por ejemplo, aumento del apetito sexual.
 - Compra o gasto excesivo incontrolable.
 - Atracón (ingesta de grandes cantidades de comida en un corto periodo de tiempo) o ingesta compulsiva (ingesta de más comida de lo normal y más de la necesaria para satisfacer el hambre)*
 - Delirio (disminución de la conciencia, confusión, pérdida de contacto con la realidad)
- Raros:**
- Manía (agitación, sentirse exaltado o sobreexcitado)

Frecuencia no conocida:

- Después de interrumpir o reducir el tratamiento con SIFROL: pueden producirse depresión, apatía, ansiedad, fatiga, sudoración o dolor (lo que se denomina síndrome de abstinencia a agonistas de la dopamina o SAAD).
- Antecollis
- Síndrome de abstinencia del medicamento

Informe a su médico si presenta alguno de estos comportamientos; él le explicará la manera de manejar o reducir los síntomas.

Para los efectos adversos señalados con * no es posible disponer de una estimación precisa de la frecuencia, ya que estos efectos adversos no se observaron en ensayos clínicos entre 2.762 pacientes tratados con pramipexol. La categoría de la frecuencia probablemente no es superior a "poco frecuente".

SOBREDOSIFICACIÓN

No se dispone de evidencia clínica con sobredosis masiva. Las reacciones adversas esperadas serían aquellas relacionadas con el perfil farmacodinámico de un agonista dopaminérgico, incluyendo náuseas, vómitos, hiperquinesia, alucinaciones, agitación e hipotensión. No hay un antídoto establecido para la sobredosis de un agonista dopaminérgico. En caso de aparecer

2019 Boehringer Ingelheim Argentina Página 20 de 21

Todos los derechos reservados.

IF-2019-108066398-APN-DGA#ANMAT


Marcello Carlos Ostrowski
Boehringer Ingelheim
Página 257 de 272 14.225
Director Técnico/Apoderado

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 monitoreo electrocardiográfico.

La hemodiálisis no ha mostrado ser útil.

Ante esta eventualidad concurrir al hospital o comunicarse con los centros de toxicología: Htal. de Niños R. Gutiérrez tel. (011)-4962-6666/2247, Htal. P. de Elizalde tel. (011)-4300-2115, Htal. Fernández tel. (011)-4801-5555 y Htal. A. Posadas tel. (011) 4658-7777/4654-6648.”

“Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> O llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, y no almacenar a temperatura superior a 30° C.
Proteger de la luz.

PRESENTACIÓN:

Sifrol ER 0.375 mg:

Envases con 10, 30 y 100 comprimidos de liberación prolongada

Sifrol ER 0.75 mg, 1.5 mg:

Envases con 10, 30 y 100 comprimidos de liberación prolongada

Sifrol ER 3 mg:

Envases con 30 y 100 comprimidos de liberación prolongada

Pramipexol es una droga original, producto de investigación conjunta de los laboratorios Boehringer Ingelheim, Alemania y Pharmacia, EE.UU.

Bajo licencia de BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, Ingelheim am Rhein, Alemania.

Elaborado por BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GmbH & Co. KG, D-55216, Ingelheim am Rhein, Alemania.

Acondicionado en:

- Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacéutica Ltda. – Brasil
- Av. San Martín 4550, La Tablada Pcia. de Bs.As. Argentina

Nota: la información de fabricación a ser incluida en los prospectos de las unidades de venta será la información correspondiente a la ruta de abastecimiento real del producto.

Importado por:

Boehringer Ingelheim S.A.

Juana Azurduy 1534, C.A.B.A. Tel. (011)-4704-8600

Director Técnico: Marcelo Ostrower, Farmacéutico y Bioquímico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 47.322

NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS

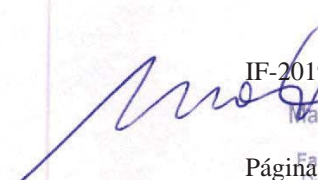
Fecha de última revisión:

2019 Boehringer Ingelheim Argentina

Página 21 de 21

Todos los derechos reservados.

IF-2019-108066398-APN-DGA#ANMAT


Marcelo Carlos Ostrower
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M.N. N° 14.225
Director Técnico/Apoderado

Página 259 de 272



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-107758985- BOEHRINGER -Inf pacientes SIFROL ER - Certificado N47.322.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 17 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.03.15 23:30:43 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.03.15 23:30:45 -03:00