



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.*

DISPOSICIÓN N°

0373

BUENOS AIRES, 22 ENE 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-018063-12-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH representada por BOEHRINGER INGELHEIM S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada SIFROL - SIFROL ER / PRAMIPEXOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 0,250 mg - 1 mg - COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA 0,375 mg - 0,75 mg - 1,5 mg - 3 mg, aprobada por Certificado N° 47.322.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT

NB



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N°

0373

N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 209 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada SIFROL - SIFROL ER / PRAMIPEXOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 0,250 mg - 1 mg - COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA 0,375 mg - 0,75 mg - 1,5 mg - 3 mg, aprobada por Certificado N° 47.322 y Disposición N° 4613/98, propiedad de la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH representada por BOEHRINGER INGELHEIM S.A., cuyos textos constan de fojas 108 a 164.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 4613/98 los prospectos autorizados por las fojas 108 a 115



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.*

DISPOSICIÓN Nº 0373

(COMPRIMIDOS) y de fojas 132 a 142 (COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA) de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 47.322 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-018063-12-7

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENIOR
A.N.M.A. 7

DISPOSICIÓN Nº

js

0373

MB

9



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**0373**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 47.322 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH representada por BOEHRINGER INGELHEIM S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: SIFROL - SIFROL ER / PRAMIPEXOL,
Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 0,250 mg - 1 mg -
COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA 0,375 mg - 0,75 mg - 1,5
mg - 3 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 4613/98.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-014281-97-5.-

S,

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 5812/11.-	Prospectos de fs. 108 a 164, corresponde desglosar de fs. 108 a 115 (COMPRIMIDOS) y de fojas 132 a 142 (COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA).-

①

13



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH representada por BOEHRINGER INGELHEIM S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 47.322 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de....., del

Expediente N° 1-0047-0000-018063-12-7

DISPOSICIÓN N°

js

13

0373

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

ORIGINAL



**Boehringer
Ingelheim**



**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.

ACCION TERAPEUTICA:

Antiparkinsoniano.

INDICACIONES:

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:

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.

Farm. Marisa A. Carcione
APODERADO

Farm. SIFROL®
Distribuidora Técnica
A.N. 14045

ORIGINAL



01373
**Boehringer
Ingelheim**



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

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

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:

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.

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).

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 %.

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:

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.

MS

Farm. Marisa A. Carcione
APODEADO

FARM. DOMINICA FARRU
DIRECCIÓN TÉCNICA
M.C. 14556



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 ha 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 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.

MB

Farm. Marisa A. Carcione
APODERADO

Farm. SOFIA PATRIZIA
DIRECCION TECNICA
M.N. 14656



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 debe disminuirse en forma progresiva a razón de 0,75 mg por día hasta que la dosis diaria se ha reducido a 0,75 mg. Posteriormente, la dosis debe reducirse de a 0,375 mg por día

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.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a pramipexol o a otros componentes del producto.

ADVERTENCIAS:

Se ha informado sobre una súbita inducción del sueño durante el desarrollo de las actividades diarias. Esto puede ser riesgoso para el paciente y sus semejantes dependiendo de las circunstancias. Estos episodios se han producido en algunos casos sin la presencia de signos premonitorios. Si esto ocurre, debe considerarse la reducción de la dosis de pramipexol o la suspensión del tratamiento

Alucinaciones: Se sabe que las alucinaciones son un efecto colateral del tratamiento con los agonistas dopaminérgicos y levodopa. En pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada, se observan alucinaciones con mayor frecuencia cuando se utiliza pramipexol en combinación con levodopa. 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).

Farm. Marisa A. Carcione
ASOCIADO

Farm. ROSA FARRÚ
DIRECCIÓN MÉDICA

ORIGINAL

0373
Boehringer
Ingelheim



La edad parece incrementar el riesgo de alucinaciones atribuibles al pramipexol. Se observa una mayor incidencia de este efecto en pacientes mayores de 65 años cuando se utiliza pramipexol como monoterapia, aunque este efecto es menor en los estadios tempranos de la enfermedad de Parkinson.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y/o usar maquinarias:

Los pacientes deben estar advertidos sobre la posibilidad de que se presenten, durante el tratamiento con pramipexol, alucinaciones que afectan la capacidad de conducir vehículos.

Se aconseja que los pacientes en tratamiento con pramipexol no conduzcan vehículos o realicen otras actividades (por ej. operar maquinarias) en las que la alteración del estado de vigilia pudiera poner a ellos o sus semejantes en riesgo de lesiones o muerte.

Dado que la somnolencia es una reacción adversa frecuente con consecuencias potencialmente serias, se aconseja que los pacientes en tratamiento no conduzcan automóviles ni operen maquinarias hasta tanto tengan la suficiente experiencia sobre si pramipexol puede o no afectar su actividad mental o movimientos. La aparición de somnolencia ha sido reportada hasta 1 año después de iniciado el tratamiento.

Los pacientes deben ser advertidos que si se incrementa la somnolencia o los episodios de quedarse dormido durante las actividades diarias (por ej. conversar, comer, etc) y son experiencias que ocurren en cualquier momento durante el tratamiento, ellos nos deberían manejar o participar de actividades peligrosas y deberán contactar a sus médicos.

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 tener presente el 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).

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).

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.

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.

MS


Farm. Marisa A. Carcione
APODERADO


FARM. MARISA CARCIONE
APODERADO

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

Enfermedad de Parkinson

Se han informado síntomas que sugieren un síndrome neuroléptico maligno con la suspensión brusca de la terapia dopaminérgica.

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).

PRECAUCIONES:

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

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.

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.

113

Farm. María A. Carcione
APODERADO

Farm. María A. Carcione
APODERADO



ORIGINAL



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

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.**

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.

REACCIONES ADVERSAS:

Los siguientes efectos adversos se han descrito con el uso de este medicamento: comportamiento anormal (que refleja síntomas de trastornos de control del impulso y compulsiones) como atracones alimentarios, compra compulsiva, hipersexualidad e inclinación patológica a los juegos de azar; sueños anormales, amnesia, insuficiencia cardíaca, confusión, constipación, alucinaciones, mareos, disquinesias, disnea, fatiga, alucinaciones, cefalea, hipo, hiperquinesia, aumento de apetito, hipotensión, secreción inadecuada de hormona antidiurética, insomnio, trastornos de la libido, náuseas, paranoia, edemas periféricos, neumonía, prurito, rash y otras hipersensibilidades, inquietud, somnolencia, accesos súbitos de sueño, síncope, deterioro visual incluyendo diplopía, visión borrosa y agudeza visual disminuida, vómitos, pérdida de peso, incluyendo pérdida de apetito, aumento de peso.

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

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.

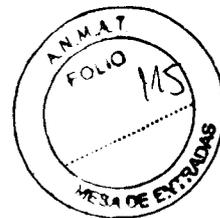
Se ha informado que pacientes tratados con agonistas de la dopamina para la Enfermedad de Parkinson, incluyendo SIFROL, especialmente en dosis elevadas, han exhibido inclinación patológica a los juegos de azar, aumento de la libido e hipersexualidad, episodios generalmente reversibles luego de la reducción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

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 aun no ha sido demostrada.

MB

Farm. Marisa A. Carcione
APODERADO

ORIGINAL



0373

SOBREDOSIFICACION:

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

En Argentina: "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."

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:

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

PRESENTACION:

En Argentina: 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.

SIFROL® 0,250 mg y 1 mg
Elaborados por BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GmbH & Co. KG, Alemania.
Industria Alemana.
Acondicionado por: Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacéutica Ltda. – Brasil

Argentina:
Importado por **BOEHRINGER INGELHEIM S.A.** Av. del Libertador 7208, Buenos Aires. Tel.: (011) 4704-8333 - Directora Técnica: Farm. Romina Farrú.
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:

VB

Farm. Marisa A. Carcione
APODERADO

Farm. ROMINA FARRU
Directora Técnica
M.N. 14556



ORIGINAL



**Boehringer
Ingelheim**

Proyecto Prospecto

037131

**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 112,500 mg, Almidón de Maíz 119,375 mg, Carbomer 941 15,000 mg, Sílica coloidal anhidra 1,500 mg y Estearato de magnesio 1,250 mg).

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 148,500 mg, Almidón de Maíz 160,620 mg, Carbomer 941 16,500 mg, Sílica coloidal anhidra 1,980 mg, Estearato de magnesio 1,650 mg).

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 157,500 mg, Almidón de Maíz 169,650 mg, Carbomer 941 17,500 mg, Sílica coloidal anhidra 2,100 mg, Estearato de magnesio 1,750 mg).

Concentración 3 mg

Cada comprimido de liberación prolongada contiene:

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

Excipientes (Hipromelosa 2208 191,250 mg, Almidón de Maíz 209,075 mg, Carbomer 941 17,000 mg, Sílica coloidal anhidra 2,550 mg, Estearato de magnesio 2,125 mg).

ACCION TERAPEUTICA:

Antiparkinsoniano.

INDICACIONES

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.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

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.

Farm. María A. Carcione
APLICADO

15

113171

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 cardiaca. No se observó este efecto en estudios con pacientes.

En pacientes, pramipexol alivia los signos y síntomas de la enfermedad de Parkinson idiopática. Los ensayos clínicos controlados con placebo incluyeron aproximadamente 1.800 pacientes en estadios I-V de Hoehn y Yahr tratados con pramipexol. De ellos, aproximadamente 1.000 se encontraban en los estadios más avanzados, recibían tratamiento concomitante con levodopa y sufrían complicaciones motoras.

En la enfermedad de Parkinson inicial y avanzada, la eficacia de SIFROL 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 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 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 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 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 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 comprimidos de liberación prolongada experimentó una reacción adversa relacionada con el medicamento que condujo al abandono del tratamiento.

FARMACOCINÉTICA

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

MB

Farm. Marisa A. Carcione APODERADO

Farm. ROMANA TORRES Page 2 of 11



ORIGINAL



Proyecto Prospecto

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.

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).

Pramipexol se metaboliza en el hombre sólo en pequeña proporción.

La excreción renal de pramipexol inalterado constituye la vía principal de eliminación. Aproximadamente el 90 % de la dosis marcada con 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

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

Los comprimidos de liberación prolongada deben tomarse una vez al día, alrededor de la misma hora cada día, deben ingerirse enteros con agua y no deben masticarse, dividirse o triturarse. Los comprimidos de liberación prolongada pueden tomarse con o sin alimentos.

SIFROL ER puede tomarse hasta 12 horas después del horario regular, en caso de olvido de ingesta de una dosis. Pasadas las 12 horas, la dosis que se olvidó ingerir debe dejarse de lado, y debe continuarse el tratamiento con la ingesta de la siguiente dosis, el día siguiente y a la hora regularmente programada.

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 aumento de la dosis de SIFROL ER

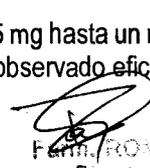
Semana	Comprimidos de liberación prolongada (mg)
1	0,375
2	0,75
3	1,50

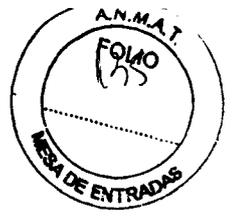
Si se requiere un aumento ulterior de la dosis, la dosis diaria debe aumentarse en 0,75 mg en intervalos semanales hasta un máximo de 4,5 mg por día.

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

M3





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 ha 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. 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.

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

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 conscientes 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.

MB



ORIGINAL

0373

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).

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.

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.

Enfermedad de Parkinson

Se han informado síntomas que sugieren un síndrome neuroléptico maligno con la suspensión brusca de la terapia dopaminérgica.

Advertencia: Efecto sobre la conducción de vehículos y maquinarias

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.

PRECAUCIONES

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.

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.

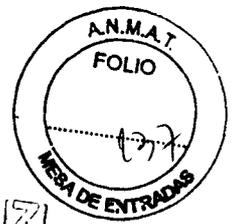
Los medicamentos que inhiben la secreción tubular renal activa de drogas o son eliminados por secreción tubular renal activa, como cimetidina, pueden interactuar con pramipexol resultando en una reducción del clearance (depuración) de una o ambas drogas y producir una prolongación de la vida media de 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.

KS

Farm. Marisa A. Carcione
APODERADO

Dirección Técnica
M.N. 14556



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.

Fertilidad, embarazo y lactancia

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

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.

REACCIONES ADVERSAS

Los siguientes efectos adversos se han descrito con el uso de este medicamento: comportamiento anormal (que refleja síntomas de trastornos de control del impulso y compulsiones) como excesos alimentarios, compra compulsiva, hipersexualidad e inclinación patológica a los juegos de azar; sueños anormales, insuficiencia cardíaca, confusión, amnesia, constipación, delirio, mareos, disquinesia, disnea, fatiga, alucinaciones, cefalea, hipo, hiperquinesia, hiperfagia, hipotensión, secreción inadecuada de hormona antidiurética, insomnio, trastornos de la libido, náuseas, edemas periféricos, paranoia, neumonía, prurito, rash y otras manifestaciones de hipersensibilidad, nerviosismo, somnolencia, accesos súbitos de sueño, síncope, deterioro visual incluyendo diplopía, visión borrosa y reducción de la agudeza visual, vómitos, disminución de peso, incluyendo pérdida de apetito, aumento de peso.

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

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.

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.

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 aun no ha sido demostrada

M3

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 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.

En Argentina: "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."

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

SIFROL[®] ER PRAMIPEXOL

Comprimido de liberación prolongada

Lea cuidadosamente este folleto antes de la administración de este medicamento. Contiene información importante acerca de su tratamiento. Si tiene cualquier duda o no está seguro de algo, consulte con el farmacéutico o el médico. Guarde este folleto, puede necesitar leerlo nuevamente.

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 112,500 mg, Almidón de Maíz 119,375 mg, Carbomer 941 15,000 mg, Sílica coloidal anhidra 1,500 mg y Estearato de magnesio 1,250 mg).

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 148,500 mg, Almidón de Maíz 160,620 mg, Carbomer 941 16,500 mg, Sílica coloidal anhidra 1,980 mg, Estearato de magnesio 1,650 mg).

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 157,500 mg, Almidón de Maíz 169,650 mg, Carbomer 941 17,500 mg, Sílica coloidal anhidra 2,100 mg, Estearato de magnesio 1,750 mg).

Concentración 3 mg

Cada comprimido de liberación prolongada contiene:

Pramipexol diclorhidrato monohidrato 3 mg (equivalente a 2.1 mg de Pramipexol)
Excipientes (Hipromelosa 2208 191,250 mg, Almidón de Maíz 209,075 mg, Carbomer 941 17,000 mg, Sílica coloidal anhidra 2,550 mg, Estearato de magnesio 2,125 mg).

MS

Farm. Mariana A. Carcione
APODERADO


MARIANA FATERÚ
Directora Técnica
M.N. 14556



1373

ORIGINAL

Concentración 4.5 mg

Cada comprimido de liberación prolongada contiene:

Pramipexol diclorhidrato monohidrato 4.5 mg (equivalente a 3.15 mg de Pramipexol)

Excipientes (Hipromelosa 2208 225,000 mg, Almidón de Maíz 250,000 mg, Carbomer 941 15,000 mg, Sílica coloidal anhidra 3,000 mg, Estearato de magnesio 2,500 mg).

¿Qué es y para que se utiliza? SIFROL ER 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 comprimidos de liberación prolongada se utilizan para tratar los síntomas de la Enfermedad de Parkinson idiopática. Puede ser utilizado solo o en combinación con levodopa.

¿Cuándo no tomar SIFROL ER? Si es alérgico (hipersensible) a pramipexol o a cualquiera de los demás componentes restantes del comprimido.

Siempre debe comunicarle a su médico si ha padecido o padece alguna enfermedad o síntoma tales como:

- Enfermedad de riñón.
- Alucinaciones (ver, oír o sentir cosas que no están presentes). La mayoría son visuales. Si sucede, no conduzca ni maneje máquinas.
- Disquinesia (por ej.: movimientos involuntarios de las extremidades). Si tiene Enfermedad de Parkinson avanzada y también está utilizando levodopa, podría presentar disquinesia durante el periodo de aumento progresivo de SIFROL ER.
- Somnolencia y/o episodios de sueño repentino. Si padece estos efectos no debe conducir ni manejar máquinas.
- Cambios en el comportamiento, por ej.: inclinación patológica a los juegos de azar, aumento de la libido (deseo sexual), tendencia a los atracones de comida e inclinación patológica a comprar en forma compulsiva
- Alteración de la visión (recuerde que debe someterse a revisiones oculares periódicas durante el tratamiento con SIFROL ER).
- Enfermedad grave del corazón o de los vasos sanguíneos (recuerde que debe someterse a controles periódicos de la presión sanguínea, especialmente al comienzo del tratamiento, con el fin de evitar el descenso de la presión de la sangre al ponerse de pie (hipotensión postural).
- Aumento de los síntomas. Puede ser que experimente que los síntomas comienzan antes de lo habitual, son más intensos y afectan a otras extremidades.

La seguridad y eficacia de SIFROL ER no ha sido establecida aún en menores de 18 años de edad, por lo que no se recomienda su uso en esa población. Está indicado sólo para adultos.

Tratamientos medicamentosos simultáneos: Comuníquese siempre a su médico si se encuentra utilizando o ha finalizado de utilizar recientemente otros medicamentos, inclusive los que no requieran de una receta para ser adquiridos, especialmente si se encuentra tomando:

- cimetidina (para el tratamiento del exceso de ácido y de las úlceras en el estómago).
- amantadina (por ej.: para el tratamiento de la Enfermedad de Parkinson).

Debe evitar el uso de SIFROL junto con otros medicamentos antipsicóticos.

Tenga en cuenta que tomar en forma conjunta con SIFROL ER medicamentos tranquilizantes (con efecto sedante) o alcohol, puede afectar su capacidad de conducir vehículos y manejar maquinaria.

Fertilidad, embarazo y lactancia: Comuníquese a su médico si está embarazada, si cree que puede estar embarazada o si tiene intención de quedar embarazada. Su médico le indicará si debe continuar el tratamiento con SIFROL ER.

M3

Farm. Marisa A. Carcione
APODERADO

Farm. ROMANA FAVARO
Directora Farmacia
N.º 11558



0373

SIFROL no debe utilizarse durante la lactancia. 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. No se han llevado a cabo estudios del efecto sobre la fertilidad humana.

¿Cómo usar SIFROL ER?: La dosis diaria de SIFROL ER debe determinarse en forma individual en cada paciente.

Los comprimidos de liberación prolongada deben tomarse una vez al día alrededor de la misma hora cada día, deben ingerirse enteros con agua, y no deben masticarse, dividirse o triturarse. Los comprimidos de liberación prolongada pueden tomarse con o sin alimentos.

SIFROL ER puede tomarse hasta 12 horas después del horario regular, en caso de olvido de ingesta de una dosis. Pasadas las 12 horas, la dosis que se olvidó ingerir debe dejarse de lado, y debe continuarse el tratamiento con la ingesta de la siguiente dosis, el día siguiente y a la hora regularmente programada.

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

Semana	Comprimidos de liberación prolongada (mg)
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 ha 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:

MB



0373

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.

Si deja de tomar sus comprimidos durante unos días y quiere retomar el tratamiento, debe empezar otra vez por la dosis más pequeña y a continuación incrementar gradualmente la dosis otra vez tal y como lo realizó la primera vez. Consulte a su médico si tiene dudas. Su médico evaluará su tratamiento luego de 3 (tres) meses, para decidir si continuar o no con el tratamiento.

Si olvidó tomar SIFROL ER, omita esa dosis por completo y tome la próxima dosis a la hora correcta. No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

No interrumpa su tratamiento con SIFROL ER sin consultar antes con su médico. En el caso de Enfermedad de Parkinson, la interrupción del tratamiento en forma repentina puede causar la aparición de un trastorno llamado Síndrome Neuroléptico Maligno (que puede representar un riesgo importante para su salud). Los síntomas incluyen: pérdida de movimiento muscular (acinesia), rigidez muscular, fiebre, presión sanguínea inestable, aumento de la frecuencia/ritmo cardíaco (taquicardia), confusión, disminución del nivel de conciencia (por ej.: coma). Si debe interrumpir su tratamiento con este medicamento, su médico reducirá su dosis de forma gradual.

Posibles efectos adversos:

Al igual que todos los medicamentos, SIFROL ER puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los padezcan.

Se han reportado los siguientes efectos adversos: disquinesia (por ej.: movimientos involuntarios anormales de las extremidades), mareo, náuseas, descenso repentino de la presión arterial al ponerse de pie (hipotensión), alucinaciones (ver, oír o sentir cosas que no están presentes), confusión, cambios en el patrón del sueño (insomnio – somnolencia), fatiga (cansancio), sensación de falta de aire o dificultad para respirar (disnea), exceso de líquidos habitualmente en las piernas, dolor de cabeza, hipo, sueños anormales, amnesia, estreñimiento, delirio, paranoia (por ej.: preocupación excesiva por su salud), excesiva somnolencia durante el día con episodios de sueño repentino, aumento de los movimientos involuntarios e incapacidad de mantenerse quieto (hiperquinesia), aumento de peso, disminución de peso, incluyendo pérdida de apetito, aumento del deseo sexual (aumento de la libido), neumonía, síncope, reacciones alérgicas (por ej.: erupciones cutáneas, picazón), comportamiento anormal (que refleja síntomas de trastornos de control del impulso y compulsiones) como ser inclinación patológica a los juegos de azar, compra compulsiva, hipersexualidad, ingesta compulsiva de alimentos, deterioro visual incluyendo visión doble (diplopía), visión borrosa y reducción de la agudeza visual, vómitos.

Si considera que alguno de los efectos adversos que padece es grave, o si aprecia algún otro efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

MB



ORIGINAL

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 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."

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

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

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

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

Argentina:

Importado por BOEHRINGER INGELHEIM S.A. Av. del Libertador 7208, Buenos Aires. Tel.: (011) 4704-8333.

Dir. Téc.: Farm. Romina Farrú

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

Fecha de última revisión:

NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Handwritten mark