



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° 6405

BUENOS AIRES, 19 OCT 2010

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-012574-10-0 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 ER / PRAMIPEXOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 0.375mg - 0.75mg - 1.5mg - 3mg - 4.5mg; 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 las Disposiciones Nros.: 5904/96 y 2349/97.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"
DISPOSICIÓN N° 6405

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

Que a fojas 163 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 ER / PRAMIPEXOL, 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 16 a 26, 27 a 37 y 38 a 48.

07



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° 6 4 0 5

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 4613/98 los prospectos autorizados por las fojas 16 a 26 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 N° 47.322 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-012574-10-0

DISPOSICION N° 6 4 0 5

js

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



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°....**6.4.0.5** 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 ER / PRAMIPEXOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 0.375mg - 0.75mg - 1.5mg - 3mg - 4.5mg.-

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

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

| DATO A MODIFICAR | DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA | MODIFICACION AUTORIZADA |
|------------------|-----------------------------------|--|
| Prospectos. | Anexo de Disposición N° 2470/10.- | Prospectos de fs. 16 a 26, 27 a 37 y 38 a 48, corresponde desglosar de fs. 16 a 26.- |

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



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

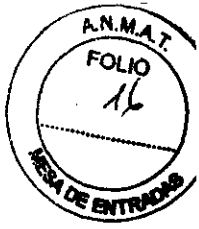
Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH representada por BOEHRINGER INGELHEIM S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 47.322 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....!19.OCT.2010.....de 2010

Expediente N° 1-0047-0000-012574-10-0

DISPOSICIÓN N° **6405**

js

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



6405

**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).

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).

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

2010 Boehringer Ingelheim, Argentina.
SIFROL ER® Todos los derechos reservados.

FARM. HUEI TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. Nº 13.168

Dr. WOLFGANG GOLISCHEF
APODERADO
DNI 94.834.864

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.

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.

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.

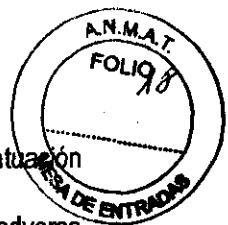
La seguridad y eficacia de SIFROL comprimidos de liberación prolongada en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson se evaluó en un programa multinacional de desarrollo farmacéutico consistente en tres estudios controlados aleatorizados. Dos estudios se llevaron a cabo en pacientes con enfermedad 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%.

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 ½) 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 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 atracones 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.

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 en 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.

Fertilidad, embarazo y lactancia

No se ha investigado el efecto sobre el embarazo y la lactancia en humanos. En estudios efectuados en animales, pramipexol no demostró teratogenicidad en ratas ni conejos. 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, confusión, amnesia, constipación, delirio, mareos, disquinesia, disnea, fatiga, alucinaciones, cefalea, hipo, hiperquinesia, hiperfagia, hipotensión, 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.

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 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."

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).

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).
- amantadita (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.

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 periodo 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 periodo 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.

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.

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, 4.5 mg : Envases con 10, 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.: Dra. Andrea M. Violante, Farmacéutica y Bioquímica.

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