

**CONCEDE A BOEHRINGER INGELHEIM LTDA.,
EL REGISTRO SANITARIO N° F-17.962/10,
RESPECTO DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO
SIFROL ER COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 0,375 mg.**

VEY/HNH/VGC/spp
B11/Ref.: 14245/09

SANTIAGO,

RESOLUCIÓN EXENTA N°:

30.03.2010*000826

VISTOS ESTOS ANTECEDENTES: La presentación de Boehringer Ingelheim Ltda., por la que solicita registro sanitario de acuerdo a lo señalado en el artículo 30° letra f) del D.S. 1876/95 del Ministerio de Salud para el producto farmacéutico **SIFROL ER COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA 0,375 mg**, para los efectos de su importación y distribución en el país, el que será fabricado y procedente de Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Alemania, bajo licencia de Boehringer Ingelheim International GmbH, Alemania; el Certificado de Libre Venta correspondiente; el acuerdo de la Segunda Sesión del Grupo de Trabajo para Evaluación de Productos Farmacéuticos Nuevos, de fecha 18 de Febrero de 2010; el Informe Técnico respectivo; y

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones de los artículos 94° y 102° del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el decreto supremo 1876 de 1995, del Ministerio de Salud y los artículos 59° letra b) y 61° letra b), del DFL. N° 1 de 2005, y las facultades delegadas por la Resolución Exenta N° 2291 de 2009, del Instituto de Salud Pública de Chile dicto la siguiente:

R E S O L U C I O N

1.- **INSCRIBASE** en el Registro Nacional de Productos Farmacéuticos, bajo el N° **F-17.962/10**, el producto farmacéutico **SIFROL ER COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA 0,375 mg**, a nombre de Boehringer Ingelheim Ltda., para los efectos de su importación y distribución en el país, fabricado y procedente de Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, ubicado en Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, bajo licencia de Boehringer Ingelheim International GmbH, Alemania, en las condiciones que se indican:

a) Este producto será importado como producto terminado por Boehringer Ingelheim Ltda., ubicado en General del Canto 421, Piso 6°, Providencia, Santiago y distribuido por Novofarma Service S.A., ubicado en Avda. Victor Uribe 2280, Quilicura, Santiago, por cuenta de Boehringer Ingelheim Ltda., propietario del registro sanitario.

b) La fórmula aprobada corresponde a la siguiente composición y en la forma que se señala:

Cada comprimido de liberación prolongada contiene:

Pramipexol diclorhidrato monohidrato
Hipromelosa 2208
Almidón de maíz
Carbómero 941
Dióxido de silicio coloidal
Estearato de magnesio

0,375 mg
112,500 mg
119,375 mg
15,000 mg
1,500 mg
1,250 mg

- c) Período de eficacia Provisorio: 24 meses, almacenado a no más de 30°C.
"Déjase establecido, que de acuerdo a lo señalado en el punto 3 de la Resolución Exenta N°1773/06, deberá presentar los resultados del estudio de estabilidad a tiempo real para respaldar el periodo de eficacia provisorio otorgado, en un plazo máximo de 2 años a partir de la fecha de la presente resolución".
- d) Presentación:
- Venta público: Estuche de cartulina, debidamente sellado, impreso, que contiene blister de OPA/Alu/PVC-Alu impreso con 10 a 100 comprimidos de liberación prolongada, más folleto de información al paciente.
- Muestra médica: Estuche de cartulina, debidamente sellado, impreso, que contiene blister de OPA/Alu/PVC-Alu impreso con 10 a 30 comprimidos de liberación prolongada, más folleto de información al paciente.
- e) Condición de venta: "BAJO RECETA MEDICA EN ESTABLECIMIENTOS TIPO A".

2.- Los rótulos de los envases, folleto de información al profesional y folleto de información al paciente aprobados, deben corresponder exactamente en su texto y distribución a lo aceptado en los anexos timbrados de la presente Resolución, copia de los cuales se adjunta a ella para su cumplimiento, teniendo presente que en los rótulos de este producto se individualizará primero la denominación **SIFROL ER COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA 0,375 mg**, seguido a continuación en línea inferior e inmediata del nombre genérico **PRAMIPEXOL DICLORHIDRATO MONOHIDRATO**, en caracteres claramente legibles, sin perjuicio de respetar lo dispuesto en los Arts. 49° y 52° del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos.

3.- La indicación aprobada para este producto es: "Indicado para el tratamiento de los signos y síntomas de la enfermedad de Parkinson idiopática. Puede ser utilizado con monoterapia o en combinación con levodopa".

4.- Las especificaciones de calidad del producto terminado deberán conformar al anexo timbrado adjunto y cualquier modificación deberá comunicarse oportunamente a este Instituto.

5.- Boehringer Ingelheim Ltda., se responsabilizará de la calidad del producto que importa, debiendo efectuar las operaciones analíticas correspondientes en los Laboratorios Externos de Control de Calidad de propiedad de Bayer S.A. y/o MLE Laboratorios S.A., según convenio notarial de prestación de servicios, siendo Novofarma Service S.A. el responsable de la toma de muestras del producto a analizar, sin perjuicio de la responsabilidad que le compete a Boehringer Ingelheim Ltda., como propietario del registro sanitario.

7.- El titular del registro sanitario, deberá solicitar al Instituto de Salud Pública de Chile el uso y disposición de las partidas internadas del producto, en conformidad a las disposiciones de la Ley N° 18164 y del Decreto Supremo N° 1876 del 1995 del Ministerio de Salud.

8.- Boehringer Ingelheim Ltda., deberá comunicar a este Instituto la comercialización de la primera partida o serie que se importe de acuerdo a las disposiciones de la presente Resolución, adjuntando una muestra en su envase definitivo.

ANOTESE Y COMUNIQUESE



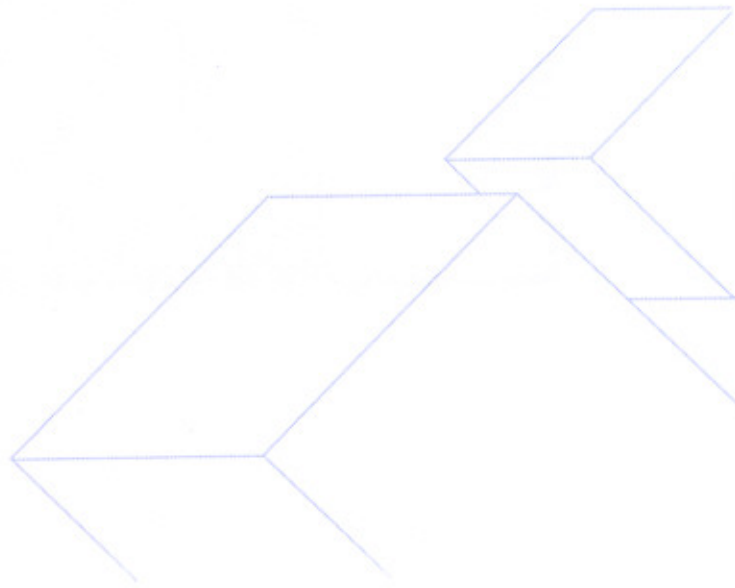
[Signature]
DR. Q.F. EDUARDO JOHNSON ROJAS
JEFE DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL
INSTITUTO DE SALUD PUBLICA DE CHILE

DISTRIBUCION: *

- Interesado
- Dirección I.S.P.
- Gestión de Clientes
- Unidad de Procesos
- Archivo



[Signature]
Transcrito Fielmente
Ministro de Ec



Estuche Venta Público**Sifrol® ER Comprimidos de liberación prolongada 0,375 mg**

Pramipexol diclorhidrato monohidrato 0,375 mg

X comprimidos de liberación prolongada

BI Logo

Cada comprimido de liberación prolongada contiene: Pramipexol diclorhidrato monohidrato 0,375 mg.
Excipientes (hipromelosa 2208, almidón de maíz, carbómero 941, ~~silice coloidal anhidra~~ **dióxido de silicio coloidal** y estearato de magnesio) c.s.

Vía de administración Oral.

Indicaciones, posología, contraindicaciones, advertencias e información adicional: ver prospecto adjunto.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No almacenar a temperatura superior a 30 °C.

Conservar en su envase original. Proteger de la luz.

Venta bajo receta médica.

Fabricado por:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 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 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

Chile:

Importado por Boehringer Ingelheim Ltda. y distribuido por Novofarma Service S.A., Av. Víctor Uribe 2280 por cuenta de Boehringer Ingelheim Ltda., General Del Canto 421, 6° piso, Santiago. Reg. ISP N° F-XXXX /XX. Venta bajo receta médica en establecimientos tipo A.

Paraguay:

Imp. por Lab. Bagó del Paraguay S.A. – Av. España 1525 – Reg. Q.F. Delma Larrosa – R.P. N° 1499.

Venta aut. por la D.N.V.S. del M.S.P. y B.S. Reg. Sant. N° xxxx.Tel.: 021-664772 y 021-664775

Perú:

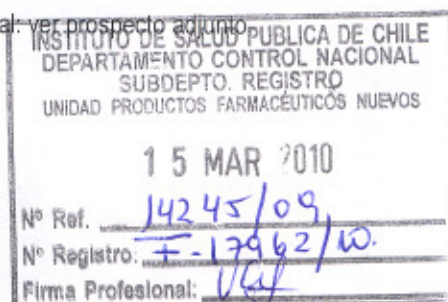
Distribuidor e Importador QUIMICA SUIZA S.A. Av. República de Panamá 2577. Lima 13 – Perú. RUC 20100085225. QFR. Juan Gonzales. R.S. N°

Troquel con el número de PAMI y Código de barras EAN-13

L:

FF:

FV:



Blister Venta Público

Sifrol® ER

Pramipexol diclorhidrato monohidrato 0,375 mg

comprimido – vía oral

Industria Alemana

BI Logo

L:

FF:

FV:

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA DE CHILE	
DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL	
SUBDEPTO REGISTRO	
UNIDAD PRODUCTOS FARMACEUTICOS NUEVOS	
15 MAR 2010	
Nº Ref.	14245/09
Nº Registro.	+ 17962/10
Firma Profesional.	Vet

Estuche Muestra Médica**Sifrol[®] ER Comprimidos de liberación prolongada 0,375 mg**

Pramipexol diclorhidrato monohidrato 0,375 mg

MUESTRA MEDICA PROHIBIDA SU VENTA

X comprimidos de liberación prolongada

BI Logo

Cada comprimido de liberación prolongada contiene: Pramipexol diclorhidrato monohidrato 0,375 mg.
Excipientes (hipromelosa 2208, almidón de maíz, carbómero 941, ~~silice coloidal anhidro~~ **dióxido de silicio coloidal** y estearato de magnesio) c.s.

Vía de administración Oral.

Indicaciones, posología, contraindicaciones, advertencias e información adicional: ver prospecto adjunto.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No almacenar a temperatura superior a 30 °C.

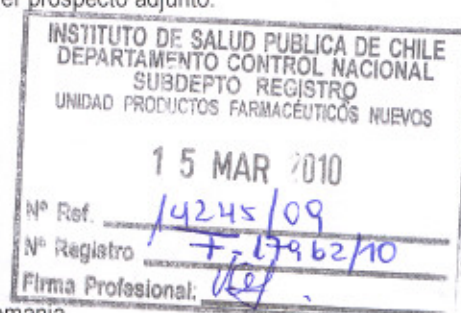
Conservar en su envase original. Proteger de la luz.

Venta bajo receta médica.

Fabricado por:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 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 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

Chile:

Importado por Boehringer Ingelheim Ltda. y distribuido por Novofarma Service S.A., Av. Víctor Uribe 2280 por cuenta de Boehringer Ingelheim Ltda., General Del Canto 421, 6° piso, Santiago. Reg. ISP N° F-XXXX/XX. Venta bajo receta médica en establecimientos tipo A.

Paraguay:

Imp. por Lab. Bagó del Paraguay S.A. – Av. España 1525 – Reg. Q.F. Delma Larrosa – R.P. N° 1499.
Venta aut. por la D.N.V.S. del M.S.P. y B.S. Reg. Sant. N° xxxx.Tel.: 021-664772 y 021-664775

Perú:

Distribuidor e Importador QUIMICA SUIZA S.A. Av. República de Panamá 2577. Lima 13 – Perú. RUC 20100085225. QFR. Juan Gonzales. R.S. N°

L:

FF:

FV:

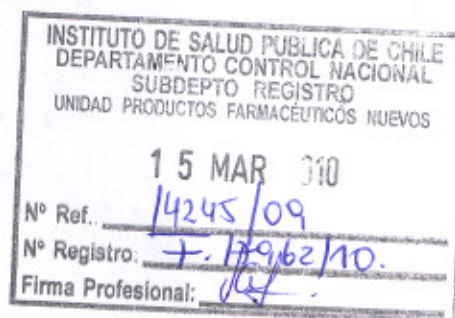
Blister Muestra Médica

Sifrol® ER

Pramipexol diclorhidrato monohidrato 0,375 mg
comprimido – vía oral

Muestra Médica Prohibida su Venta
Industria Alemana
BI Logo

L:
FF:
FV:



-----Información para el Paciente-----

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL
SUBDEPTO. REGISTRO
UNIDAD PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS

15 MAR 2010

FOLLETO DE INFORMACION AL PACIENTE

Nº Folio: 14245/09
Nº Registro: F-17962/10.
Firma Profesional: [Firma]

Sifrol® ER Comprimidos de liberación prolongada 0,375 mg, 0,75 mg, 1,5 mg, 3 mg y 4,5 mg.
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, almidón de maíz, carbómero 941, ~~silico coloidal anhidro~~ dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio) c.s.

Concentración 0.75 mg

Cada comprimido de liberación prolongada contiene:

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

Excipientes (hipromelosa 2208, almidón de maíz, carbómero 941, ~~silico coloidal anhidro~~ dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio) c.s.

Concentración 1.5 mg

Cada comprimido de liberación prolongada contiene:

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

Excipientes (hipromelosa 2208, almidón de maíz, carbómero 941, ~~silico coloidal anhidro~~ dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio) c.s.

Concentración 3 mg

Cada comprimido de liberación prolongada contiene:

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

Excipientes (hipromelosa 2208, almidón de maíz, carbómero 941, ~~silico coloidal anhidro~~ dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio) c.s.

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, almidón de maíz, carbómero 941, ~~silico coloidal anhidro~~ dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio) c.s.

¿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.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PACIENTE

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.

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.

¿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.

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.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PACIENTE**

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: En este caso la dosis de pramipexol debe ir disminuyéndose en forma progresiva por un período de al menos una semana.

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.

Si deja de tomar sus comprimidos durante unos días y quiere su médico le indica 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.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PACIENTE**

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, 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, 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, trastornos visuales incluyendo 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.

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."

En Chile: "Ante esta eventualidad concurrir al servicio de urgencia más cercano o comunicarse con el Centro de Información Toxicológica - CITUC – Tel. 2- 635 3800."

En Paraguay: "En caso de sobredosis acudir al hospital más cercano o comunicarse con el Hospital de Emergencias Médicas – Centro Nacional de Toxicología – Tel. 220-418 – Gral. Santos y Teodoro Mongelos."

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: Perú: Envases con 10 y 30 comprimidos de liberación prolongada

Argentina, Chile, Paraguay: Envases con ~~30~~ **X** comprimidos de liberación prolongada

Sifrol ER 0.75 mg, 1.5 mg: Perú: Envases con 10, 30 y 100 comprimidos de liberación prolongada

Argentina, Paraguay: Envases con 30 y 100 comprimidos de liberación prolongada

Chile: Envase con ~~30~~ **X** comprimidos de liberación prolongada

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PACIENTE**

Sifrol ER 3 mg, 4.5 mg: Argentina, Paraguay y Perú: Envases con 30 y 100 comprimidos de liberación prolongada
Chile: Envase con X comprimidos de liberación prolongada

Elaborado por BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GmbH & Co. KG, 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. Venta bajo receta.

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

Fecha de última revisión: XXXXX

Chile:

Importado por Boehringer Ingelheim Ltda. y distribuido por Novofarma Service S.A., Av. Víctor Uribe 2280 por cuenta de Boehringer Ingelheim Ltda., General Del Canto 421, 6° piso, Santiago. Reg. ISP N° F- XXXX /XX. Venta bajo receta médica en establecimientos tipo A.

Paraguay:

Imp. por Lab. Bagó del Paraguay S.A. – Av. España 1525 – Reg. Q.F. Delma Larrosa, R.P. N° 1499. Venta aut. por la D.N.V.S. del M.S.P. y B.S. Reg. Sant. N° xxxx Tel.: 021-664772 y 021-664775

Perú:

Distribuidor e Importador: QUIMICA SUIZA S.A. Av. República de Panamá 2577, Lima 13 – Perú.

NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PACIENTE**

Sifrol® ER Comprimidos de liberación prolongada 0,375 mg, 0,75 mg, 1,5 mg, 3 mg y 4,5 mg

Pramipexol diclorhidrato monohidrato

Antiparkinsoniano

Boehringer Ingelheim

Composición

Cada comprimido de liberación prolongada contiene

Pramipexol diclorhidrato monohidrato 0,375, 0,75, 1,5, ~~2,25~~, 3,0, 3,75 o 4,5 mg

(Equivalente a 0,26, 0,52, ~~1,05~~, 1,57, 2,1, ~~2,62~~ o 3,15 mg pramipexol base)

Excipientes: hipromelosa 2208, almidón de maíz, carbomero 941, ~~silica coloidal anhidra~~ **dióxido de silicio coloidal**, estearato de magnesio, c.s.

Indicación

Sifrol® ER comprimidos de liberación prolongada está indicado para el tratamiento de los signos y síntomas de la Enfermedad de Parkinson Idiopática.

Puede ser utilizado como monoterapia o en combinación con levodopa.

Administración y Dosis

Los comprimidos de liberación prolongada deben administrarse 1 vez al día a la misma hora. Deben tragarse enteras con un poco de agua, no deben ser masticadas, divididas o molidas. Pueden ser administrados con o sin alimentos.

Tratamiento Inicial:

Tal y como se muestra en la tabla, las dosis deben ser incrementadas en forma gradual cada 5-7 días comenzando con un dosis día de 0,375 mg. Si el paciente no experimenta efectos colaterales intolerables, la dosis se puede aumentar hasta alcanzar el efecto terapéutico máximo.

Esquema de titulación de Dosis para Sifrol® ER	
Semana	Comprimidos liberación prolongada (mg)
1	1 x 0,375
2	1 x 0,750
3	1 x 1,500

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Si se requiere seguir aumentando la dosis diaria, este aumento se puede hacer aumentando en 0,75 mg cada semana hasta un máximo de 4,5 mg diarios. **Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la incidencia de somnolencia aumenta con dosis superiores a 1,5 mg por día.**

Aquellos pacientes que están en tratamiento con Sifrol comprimidos pueden cambiar a Sifrol® ER ~~durante la noche~~ **de forma inmediata**, manteniendo la dosis. **Luego, la dosis debe ajustarse dependiendo de la respuesta terapéutica del paciente.**

Tratamiento de Mantención:

La dosis individual debiera estar en el rango de 0,375 mg a un máximo de 4,5 mg por día. Durante la titulación de dosis en los estudios pivotes tanto en enfermedad inicial como avanzada, se observó eficacia a dosis de 1,5 mg. ~~Esto no excluye que en pacientes individuales pueda haber beneficio terapéutico adicional a dosis mayores de 1,5 mg.~~ **Ajustes adicionales en la dosificación deben realizarse en base a la respuesta clínica y la incidencia de reacciones adversas. En los ensayos clínicos, aproximadamente un 5% de los pacientes fueron tratados con dosis inferiores a 1,5 mg. En la enfermedad de Parkinson avanzada, pueden ser útiles dosis superiores a 1,5 mg al día en pacientes en los cuales se pretenda una**

reducción del tratamiento con levodopa. Se recomienda una reducción de la dosis de levodopa, tanto durante la escalada de dosis, como durante el tratamiento de mantenimiento con sifrol dependiendo de las reacciones de los pacientes individuales.

Lo anterior aplica particularmente a pacientes con enfermedad avanzada en los que se intenta reducir la dosis de levodopa.

Discontinuación del tratamiento:

Pramipexol debe disminuirse progresivamente a lo largo de varios días.

La interrupción brusca de la terapia dopaminérgica puede conducir al desarrollo de síndrome neuroléptico maligno. Por lo tanto, la dosis de pramipexol debe disminuirse en etapas de 0,75 mg por día hasta llegar a una dosis de 0,375 mg. Posteriormente, la dosis se reducirá en etapas de 0,375 mg por día.

Dosificación en pacientes con terapia concomitante con levodopa:

En pacientes con tratamiento concomitante con levodopa se recomienda que la dosis de levodopa sea reducida tanto durante el período de titulación de dosis, como durante la fase de mantención con Sifrol® ER. Esto puede ser necesario para evitar la excesiva estimulación dopaminérgica.

Dosificación en pacientes con alteración renal:

La eliminación de pramipexol es dependiente de la función renal. Al iniciar la terapia se sugiere el siguiente esquema de dosificación:

- Pacientes con clearance de creatinina sobre 50 ml/min no requieren ajuste de dosis.
- Pacientes con clearance de creatinina entre 30 y 50 ml/min, el tratamiento debe comenzar con SIFROL® ER comprimidos de liberación prolongada 0.375 mg, día por medio. Se debe tener precaución y evaluar cuidadosamente la respuesta terapéutica y la tolerabilidad antes de pasar a la dosificación diaria después de una semana. De requerir otro aumento de dosis, el aumento debe ser de 0.375 mg pramipexol en intervalos semanales hasta un máximo de 2.25 mg pramipexol por día.

No existen datos para el tratamiento de pacientes con clearance de creatinina por debajo de 30 ml/min con SIFROL® ER comprimidos de liberación prolongada. En estos pacientes debiera considerarse el uso de Sifrol comprimidos.

Si la función renal disminuye durante la terapia de mantención, debiera adoptarse la recomendación anterior.

Dosificación en pacientes con alteración hepática:

No se considera necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática **debido a que aproximadamente el 90% del principio activo absorbido se excreta a través del riñón. Sin embargo, la influencia potencial de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de Sifrol no ha sido investigada.**

Dosificación en niños y adolescentes:

La seguridad y eficacia de Sifrol® ER comprimidos de liberación prolongada no ha sido establecida en niños y adolescentes menores de 18 años.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a pramipexol o a cualquier componente del producto.

Precauciones

Al prescribir Sifrol[®] ER a un paciente con alteración renal, se sugiere reducir la dosis, de acuerdo a lo indicado en la sección Administración y dosis.

Las alucinaciones y la confusión son conocidos efectos adversos del tratamiento con dopamino-agonistas y levodopa en pacientes con enfermedad de Parkinson. Las alucinaciones son más frecuentes cuando se combina Sifrol[®] ER con levodopa en pacientes con enfermedad avanzada, comparado a cuando se administra como monoterapia pacientes con enfermedad inicial.

Los pacientes deben estar concientes que las alucinaciones pueden afectar sus capacidades para conducir. Los pacientes y el personal de salud debe tener presente la posibilidad que se presenten alteraciones del comportamiento en los pacientes tratados con dopamino-agonistas. Se han reportado alteraciones relacionadas al control de impulsos y conductas compulsivas como dar atracones de comida, compras compulsivas, hipersexualidad y juego patológico. En estos casos se debe considerar la reducción de dosis gradual y la discontinuación del tratamiento.

Se han observado cambios patológicos (degeneración y pérdida de células foto-receptoras) en la retina de ratas albinas en un estudio de carcinogenicidad a dos años. El estudio de retinas de ratones albinos, ratas pigmentadas, monos, cobayos y minipigs no han revelado cambios similares. El significado potencial de este hallazgo en los humanos no se ha establecido, pero no se puede descartar, dado que puede estar involucrada la alteración de un mecanismo presente en todos los vertebrados (disk shedding).

En caso de alteración cardiovascular severa, se debe tener precaución. Se recomienda monitorear la presión arterial, especialmente al comienzo del tratamiento dado al riesgo de hipotensión postural asociado a la terapia con dopamino-agonistas.

Los pacientes deben tener presente el potencial efecto sedante de Sifrol, incluyendo somnolencia y la posibilidad de dormirse durante las actividades diarias. Como la somnolencia es un efecto adverso frecuente con consecuencias potencialmente serias, los pacientes no debieran conducir vehículos ni operar maquinarias pesadas hasta ganar suficiente experiencia con Sifrol y saber si presentan o no estos efectos sobre su rendimiento. Se debe aconsejar a los pacientes no participar en actividades potencialmente peligrosas y consultar al médico en caso de sufrir episodios de somnolencia o de sueño súbito durante las actividades diarias (conversaciones o mientras comen).

Estudios epidemiológicos han demostrado que los pacientes con Parkinson tienen mayor riesgo (2 veces más) de desarrollar melanoma que la población normal. No está claro si este aumento en el riesgo se relaciona al hecho de estar enfermo de Parkinson o a los tratamientos asociados a esta enfermedad.

Por lo anterior, se recomienda a los pacientes y al personal de salud monitorear por melanoma al usar pramipexol u otro medicamento dopaminérgico.

También se ha reportado síndrome neuroléptico maligno al suspender abruptamente el tratamiento dopaminérgico.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Interacciones

La unión de pramipexol a proteínas plasmáticas es muy baja (< 20%) y se observa poca biotransformación en humanos. Por lo tanto las interacciones con otros medicamentos que se unan a proteínas plasmáticas y que se eliminen por biotransformación es poco probable.

Los medicamentos que inhiben la secreción tubular activa de drogas básicas (catiónicas) como la cimetidina o que se eliminan por ese mecanismo, pueden interactuar con Sifrol®, resultando en una reducción del clearance de una o ambas medicaciones. En el caso de tratamiento concomitante con este tipo de drogas (incluyendo amantadina), se debe prestar atención a los signos de sobre-estimulación dopaminérgica como diskinesias, alucinaciones, agitación o alucinaciones. En estos casos se debe reducir la dosis.

La selegilina y levodopa no influyen en la farmacocinética de pramipexol. La absorción o eliminación de la levodopa no se altera por pramipexol. La interacción con anticolinérgicos y amantadina no se ha estudiado.

Debido a que los anticolinérgicos se eliminan por metabolismo hepático, es poco probable que se produzcan interacciones farmacocinéticas con pramipexol. Con amantadina es posible que se produzca una interacción por el mismo mecanismo de excreción renal.

Mientras se aumenta la dosis de Sifrol® ER es aconsejable reducir la dosis de levodopa y se mantenga constante la dosis de otros medicamentos.

Debido a la posibilidad de efectos aditivos, se debe tener precaución cuando los pacientes están con otros medicamentos sedantes o alcohol junto a Sifrol. Lo mismo al usar medicamentos que aumentan la concentración plasmática de pramipexol como la cimetidina.

Embarazo y lactancia

El efecto sobre el embarazo y la lactancia no se ha investigado en humanos. Pramipexol no fue teratogénico en ratas ni conejos, pero fue embriotóxico en ratas a dosis maternotóxicas. Sifrol® ER debe ser usado durante el embarazo solo cuando los potenciales beneficios justifiquen los potenciales riesgos del feto.

La excreción de Sifrol® ER a la leche materna no se ha estudiado. En ratas, la concentración de la droga fue mayor en leche que en sangre. Como el tratamiento con Sifrol® ER inhibe la secreción de prolactina, se espera inhibición de la lactancia en humanos. Por lo tanto, Sifrol® ER no debe ser usado durante la lactancia.

Efectos sobre la habilidad de conducir u operar maquinarias

Los pacientes deben tener presente la posibilidad de sufrir alucinaciones que pueden perjudicar su habilidad para manejar.

Los pacientes deben ser informados acerca de los posibles efectos sedantes asociados a Sifrol® ER, incluyendo somnolencia y la posibilidad de quedarse dormidos durante la realización de actividades diarias. Dado a que el sueño súbito es un evento frecuente con consecuencias potencialmente serias, los pacientes no deberían conducir ni operar maquinaria pesada hasta tener suficiente experiencia con Sifrol® ER y determinar si les afecta o no su rendimiento mental y/o motor. Aconsejar a los pacientes que si sufren de episodios de somnolencia o sueño súbito en algún momento durante el quehacer diario (comer, conversar) durante el tratamiento, no deben conducir y deben contactar a su médico.

Efectos secundarios

Los siguientes efectos adversos fueron reportados durante el uso de Sifrol[®] ER: comportamiento anormal (reflejando síntomas de alteraciones en el control de impulsos y compulsiones) como comer en exceso, compras compulsivas, hipersexualidad y juego patológico; sueños anormales, amnesia, confusión, constipación, delirio, mareos, diskinesias, disnea, fatiga, alucinaciones, cefalea, hiperkinesia, hipotensión, insomnio, alteración de libido, náusea, edema periférico, paranoia, pneumonia, prurito, rash y otros tipos de hipersensibilidad, inquietud, somnolencia, ataques de sueño repentinos, síncope, alteraciones visuales incluyendo visión borrosa y pérdida de agudeza visual, vómitos, pérdida o aumento de peso, sueño súbito. Aunque la incidencia de hipotensión no se ve aumentada en comparación a placebo, en pacientes individuales puede presentarse hipotensión al comienzo del tratamiento, especialmente cuando Sifrol[®] ER es titulado muy rápido. Sifrol[®] ER se ha asociado a alteraciones del libido (aumento o disminución).

Pacientes tratados con pramipexol han reportado sueño súbito durante actividades diarias, incluyendo la conducción de vehículos, que en algunos casos resultó en accidentes. Algunos de ellos no fueron precedidos por síntomas previos como somnolencia, síntoma común en pacientes que reciben dosis mayores a 1,5 mg diarios de pramipexol y que de acuerdo a los conocimientos actuales, siempre precede al sueño.

No hubo clara relación con la duración del tratamiento. Algunos pacientes estaban tomando concomitantemente otros medicamentos con propiedades sedantes. En la mayoría de los casos en los que se contaba con información, no se repitieron los eventos al reducir la dosis o al discontinuar el tratamiento.

Los pacientes tratados con dopaminoagonistas incluyendo Sifrol[®] ER especialmente a dosis altas, han reportado exhibir signos de juego patológico, aumento de libido e hipersexualidad, generalmente reversible al reducir las dosis o discontinuar el tratamiento.

En base al análisis agrupado de los ensayos controlados con placebo, que incluyen un total de 1.778 pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con pramipexol y 1.297 pacientes con placebo, se notificaron reacciones adversas frecuentes en ambos grupos. El 67% de los pacientes con pramipexol y el 54% de los pacientes con placebo presentaron como mínimo una reacción adversa.

Las reacciones adversas mostradas en la siguiente tabla con aquellas que se notificaron en un 0,1% o más de pacientes tratados con pramipexol y con una frecuencia significativamente superior en pacientes tratados con pramipexol que con placebo, o cuando el acontecimiento se consideró relevante desde el punto de vista clínico. La mayoría de las reacciones adversas fueron de leves a moderadas, normalmente comenzaron al inicio de la terapia, y la mayoría tendieron a desaparecer en el transcurso del tratamiento.

Las reacciones adversas se enumeran dentro de los intervalos de frecuencia (número de pacientes en los que se prevé que se presentará una reacción adversa) según la clasificación por órganos y sistemas, según las siguientes categorías: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

<u>Clasificación por órganos y sistemas</u>	<u>Reacción adversa</u>
<u>Infecciones e infestaciones</u>	
<u>Poco Frecuentes</u>	<u>Neumonía</u>
<u>Trastornos psiquiátricos</u>	
<u>Frecuentes</u>	<u>Sueños anormales, síntomas conductuales de trastornos del control de los impulsos y compulsiones; estado de confusión, alucinaciones, insomnio, inquietud.</u>
<u>Poco frecuentes</u>	<u>Compulsión compulsiva, delirio, hipersexualidad, trastornos de la libido, paranoia, ludopatía</u>
<u>Frecuencia no conocida</u>	<u>Ingesta compulsiva, hiperfagia</u>
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>	
<u>Muy frecuentes</u>	<u>Mareo, discinesia, somnolencia</u>
<u>frecuentes</u>	<u>Amnesia, dolor de cabeza</u>
<u>Poco frecuentes</u>	<u>Hipercinesia, episodios de sueño repentino, síncope</u>
<u>Trastornos oculares</u>	
<u>Frecuentes</u>	<u>Alteraciones visuales incluyendo visión borrosa y disminución de la agudeza visual</u>
<u>Trastornos vasculares</u>	
<u>Muy frecuentes</u>	<u>hipotensión</u>
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>	
<u>Poco frecuentes</u>	<u>disnea</u>
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	
<u>Muy frecuentes</u>	<u>Nauseas</u>
<u>frecuentes</u>	<u>Estreñimiento, vómitos</u>
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>	
<u>Poco frecuentes</u>	<u>Hipersensibilidad, prurito, exantema</u>
<u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</u>	
<u>Frecuentes</u>	<u>Fatiga, edema periférico</u>
<u>Exploraciones complementarias</u>	
<u>Frecuentes</u>	<u>Disminución de peso</u>
<u>Poco frecuentes</u>	<u>Aumento de peso</u>

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

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Sobredosis

Síntomas

No existe experiencia clínica con sobredosificación masiva. Los efectos adversos esperados debieran ser los relacionados al perfil farmacodinámico de un agonista dopaminérgico incluyendo náuseas, vómitos, hiperkinesia, alucinaciones, agitación e hipotensión.

Tratamiento

No se ha establecido un antídoto para la sobredosis con agonistas dopaminérgicos. De presentarse síntomas de estimulación del sistema nervioso central, se debe indicar un neuroléptico. El manejo de la sobredosis puede requerir de medidas de soporte junto a lavado estomacal, fluidos endovenosos y monitoreo electrocardiográfico.

La hemodiálisis no ha demostrado ser de utilidad.

Propiedades Farmacológicas

Sifrol[®] ER es un agonista dopaminérgico y se une con alta especificidad y selectividad a la subfamilia D2 de los receptores para dopamina y tiene afinidad especial por los receptores D3, presentando completa actividad intrínseca.

Sifrol[®] ER alivia las deficiencias motoras parkinsonianas por estimulación de los receptores dopaminérgicos en el ~~striatum~~ **cuero estriado**. Estudios realizados en animales han demostrado que Pramipexol inhibe la síntesis, liberación y recaptación de dopamina. Pramipexol protege a las neuronas dopaminérgicas de la degeneración en respuesta a isquemia o neurotoxicidad por metanfetamina.

Estudios in vitro han demostrado que Pramipexol protege a las neuronas de la neurotoxicidad de la levodopa.

En voluntarios se observó una disminución dosis-dependiente de prolactina. En un estudio clínico con voluntarios donde Sifrol[®] ER comprimidos de liberación prolongada fue titulado más rápido que lo recomendado (cada 3 días) hasta 4,5 mg diarios, se observó un aumento en la presión sanguínea y en la frecuencia cardíaca. Tal efecto no se observó en pacientes.

Enfermedad de Parkinson

La eficacia de Sifrol[®] ER se mantuvo durante el tiempo de duración de los estudios, aproximadamente seis meses. Continuando en forma abierta en estudios de más de 3 años de duración, no ha habido signos de disminución de la eficacia.

La eficacia y seguridad de un cambio durante la noche de Sifrol a Sifrol comprimidos de liberación prolongada con la misma dosis diaria se evaluó en un estudio doble-ciego con pacientes con Enfermedad de Parkinson incial. La eficacia se mantuvo en 87 de 103 pacientes cambiados a Sifrol[®] ER. De estos 87 pacientes, 82,8% no cambiaron la dosis, 13,8% aumentaron la dosis y 3,4% disminuyeron la dosis.

16 de los pacientes no cumplieron con los criterios de mantención de eficacia según la UPDRS Partes II+III, el cambio desde basal fue considerado clínicamente no relevante.

1 de los pacientes cambiado a SIFROL[®] ER experimentó un evento adverso que llevó a discontinuación.

Farmacocinética

Pramipexol es absorbido rápidamente y en forma completa tras la administración por vía oral. La biodisponibilidad absoluta es mayor al 90%

Comprimidos de liberación prolongada

La concentración plasmática máxima se alcanza a las 6 horas. Generalmente el alimento no afecta la biodisponibilidad de pramipexol. Un leve aumento del 20% en las concentraciones máximas y un retraso de aprox. 2 horas en el tiempo para alcanzar la concentración máxima tras alimentos altos en grasa no se consideran clínicamente relevantes.

Pramipexol muestra cinética lineal y una variación inter-pacientes relativamente pequeña con relación a los niveles plasmáticos, independiente de la forma farmacéutica.

En humanos la proporción de fijación a proteínas plasmáticas es muy baja (< al 20%) y el volumen de distribución es grande (400l). Se han observado altas concentraciones en tejido cerebral en ratas (aprox. 8 veces en comparación al plasma).

Pramipexol es metabolizado escasamente en el hombre.

La excreción renal de Pramipexol inalterado es la principal vía de eliminación y corresponde a cerca del 80% de la dosis. Aproximadamente el 90% de una dosis radiomarcada con ¹⁴C se excretó por el riñón en tanto que sólo 2% se encontró en las heces. El clearance total de Pramipexol es de aproximadamente 500 ml/min y el clearance renal es de aproximadamente 400 ml/min. La vida media de eliminación (t_{1/2}) varía de 8 horas en jóvenes y 12 horas en ancianos.

Toxicología

Estudios de toxicidad a dosis repetida muestran que Pramipexol ejerce efectos funcionales, principalmente implicando al SNC y en la rata, el sistema reproductivo femenino, probablemente debido a un efecto farmacodinámico exagerado de Pramipexol.

Diminuciones de las presiones diastólica y sistólica y de la frecuencia cardíaca fueron notadas en el minipig y se vislumbró una tendencia hipotensora en el mono.

Los potenciales efectos de Pramipexol sobre la función reproductora han sido investigados en ratas y conejos. Pramipexol no fue teratogénico en ratas y conejos pero fue embriotóxico en la rata a dosis maternotóxicas. Debido al efecto hipoprolactinémico del compuesto, y al especial rol de la prolactina en la función reproductiva de la rata hembra, estos efectos de Pramipexol sobre la preñez y fertilidad de la hembra no han sido completamente dilucidados.

Pramipexol no fue genotóxico. En un estudio carcinogénico, ratas macho desarrollaron hiperplasia de las células de Leydig y adenomas, explicado por el efecto de inhibición sobre la prolactina de Pramipexol. Este hallazgo no es clínicamente relevante para el hombre. El mismo estudio mostró además, que a dosis de 2 mg/kg (de la sal) y más, Pramipexol se asoció a degeneración de retina de ratas albinas. Este último hallazgo no se observó en ratas pigmentadas ni en el estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratones albinos, como tampoco en otras especies investigadas.

Proyecto Folleto de Información al Profesional

Presentaciones

Comprimidos de liberación prolongada de 0.375, 0.75, 1.5, ~~2.25~~, 3.0, ~~3.75~~ o 4.5 mg

Condiciones de Almacenamiento

Conservar en su envase original. Proteger de la luz.

No almacenar a temperatura superior a 30° C.

Mantener en lugar seguro fuera del alcance de los niños.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

ESPECIFICACIONES PRODUCTO TERMINADO
SIFROL ER Comprimidos de Liberación Prolongada 0,375 mg

	Tests	Especificaciones
1	Aspecto (análisis visual)	Comprimidos blancos a casi blancos, redondos, biconvexos, con borde biselado; un lado grabado con el símbolo de Boehringer Ingelheim y el otro lado grabado con P1
2	Pérdida por Secado (pesada)	No más del 10,0 %
3	Control de peso(*)	Teórico: 250,0 mg. 231,3 mg - 268,8 mg
4	Altura del comprimido (*)	Teórico: 4,1 mm 3,8 mm - 4,4 mm
5	Dureza (*)	Teórico: 100 N 70 N – 150 N
6	Identidad Pramipexol/ UV (**) (SND 919 CL2Y) Pramipexol/ HPLC (SND 919 CL2Y)	RT Mta = RT Std RT Mta = RT Std
7	Disolución HPLC A las 2 horas: 12- 32 % A las 9 horas: 42- 62 % A las 24 horas: ≥ 70% <i>Correspondiente a Ph.Eur/ USP / JP</i> 	Nivel 1 (n = 6) Ningún valor individual queda fuera de los intervalos declarados y ningún valor individual es menor que la cantidad declarada al tiempo final del ensayo. Nivel 2 (n = 6) El valor medio de las 12 unidades (nivel 1+2) queda dentro de cada intervalo declarado y no es menor que la cantidad declarada al tiempo final del ensayo; ninguno tiene más del 10% del contenido declarado fuera de cada intervalo declarado, y ninguno tiene más del 10% del contenido declarado por debajo de la cantidad declarada al tiempo final del ensayo. Nivel 3 (n = 12) El valor medio de las 24 unidades (nivel 1+2+3) queda dentro de cada intervalo declarado y no es menor que la cantidad declarada al tiempo final del ensayo; no más de 2 de las 24 unidades son mayores que el 10% del contenido declarado ; no más de 2 de las 24 unidades son mayores que el 10% del contenido declarado por debajo de la cantidad declarada al tiempo final del ensayo, y ninguna unidad tiene

		más del 20% del contenido declarado por debajo de la cantidad declarada al tiempo final del ensayo.
8	Descomposición del principio activo SND 919 CL2Y (HPLC) (**) CD 10503 Cualquier producto de descomposición inespecífico Productos de descomposición totales	No más del 1,0 % No más del 0,4 % No más del 2,0 %
9	Contenido del principio activo Pramipexol diclorhidrato monohidrato (SND 919 CL2Y) HPLC	Contenido declarado: 0,375 mg/comp. 0,349 – 0,394 mg / comprimido (93 % - 105%)
10	Uniformidad de las unidades de dosificación (**) Uniformidad del Contenido del Pramipexol (SND 912 CL2Y) HPLC Contenido declarado: 0,375 mg/comp. <i>Correspondiente a Ph.Eur/ USP / JP</i>	Requerimiento A (n = 10) Los requisitos para la uniformidad de la dosificación se cumplen si el valor de aceptación de las primeras 10 unidades de dosificación son menores o iguales a 15,0% Requerimiento B (n = 30) Si el valor de aceptación es mayor de 15,0%, analizar las siguientes 20 unidades y calcular el valor de aceptación. Los requisitos se cumplen si el valor de aceptación final de las 30 unidades de dosificación es menor o igual a 15,0%, y ningún contenido individual de ninguna unidad de dosificación es menor que 0,75M ni mayor que 1,25M, tal como se especifica en el cálculo del valor de aceptación en Uniformidad de Contenido
11	Material de envase: Envase primario Envase secundario	Blister de OPA/Alu/PVC-Alu Estuche de cartulina impresa

(*) solo como control de proceso

(**) éstas pruebas se realizarán en la planta de fabricación.

