

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA DE CHILE DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL SUBDEPTO REGISTRO UNIDAD PRODUCTOS FARMACEUTICOS NUEVOS
15 MAR 2009
Nº Ref. 14247/09
Nº Registro. 1-17967/10.
Firma Profesional:

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 Mantenición:

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.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

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 (>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~~ **cuerno 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.

**FOLLETO DE INFORMACION
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.

