

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	SIFROL® ER 0,75 mg
Forma farmacéutica:	Tableta de liberación prolongada
Fortaleza:	0,75 mg
Presentación:	Estuche por 1 blíster de OPA/AL/PVC/AL con 10 tabletas de liberación prolongada.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	BOEHRINGER INGELHEIM PROMECO S. A. DE C. V., Ciudad de México, México.
Fabricante (s) del producto, ciudad (es), país (es):	1-BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA & CO. KG., Ingelheim am Rhein, Alemania. Producto terminado. 2- ROTTENDORF PHARMA GMBH, Ennigerloh, Alemania. Producto terminado.
Número de Registro Sanitario:	M-13-005-N04
Fecha de Inscripción:	18 de enero de 2013
Composición:	
Cada tableta de liberación prolongada contiene:	
Diclorhidrato de pramipexol monohidratado (eq. a 0,52 mg de pramipexol base libre)	0,75 mg
Almidón de maíz	160.620 mg
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30°C. Protéjase de la humedad.

Indicaciones terapéuticas:

SIFROL® ER está indicado en adultos en el tratamiento de los signos y síntomas de la enfermedad de Parkinson idiopática, solo (sin levodopa) o en combinación con levodopa, es decir, durante el curso de la enfermedad, hasta las últimas etapas en las que el efecto de la levodopa desaparece o se convierte en irregular y se producen fluctuaciones del efecto terapéutico (fluctuaciones al final de la dosis o fluctuaciones "on/off").

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones:

Cuando se prescriba SIFROL® ER a pacientes con enfermedad de Parkinson con insuficiencia renal, se sugiere una reducción de la dosis según lo indicado en la Posología.

Su venta requiere receta médica

No se deje al alcance de los niños

No use en el embarazo ni en la lactancia

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación de su país y/o farmacovigilancia.mex@boehringer-ingelheim.com.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Alucinaciones

Las alucinaciones constituyen una reacción adversa conocida en el tratamiento con agonistas dopaminérgicos y levodopa. Debe informarse a los pacientes de la posibilidad de que tengan alucinaciones (en su mayoría visuales).

Discinesia

En el tratamiento combinado con levodopa de la enfermedad de Parkinson avanzada, pueden producirse discinesias durante el ajuste inicial de la dosis de SIFROL® ER. Si esto sucede, debe disminuirse la dosis de levodopa.

Distonía

Se ha notificado ocasionalmente distonía axial, incluidos antecolis, camptocormia y pleurotónos (síndrome de Pisa), en pacientes con enfermedad de Parkinson después de la dosis de inicio o tras el aumento progresivo de pramipexol. Aunque la distonía puede ser un síntoma de la enfermedad de Parkinson, los síntomas de estos pacientes mejoraron tras la reducción o la retirada del pramipexol. En caso de distonía, se deberá revisar la medicación dopaminérgica y valorar un ajuste de la dosis de pramipexol.

Episodios de sueño repentino y somnolencia

Se ha asociado la administración de pramipexol con la aparición de somnolencia y episodios de sueño repentino, especialmente en pacientes con la enfermedad de Parkinson. Se han notificado episodios poco frecuentes de sueño repentino durante las actividades diarias, en algunas ocasiones sin señales de aviso previas. Debe informarse a los pacientes de este efecto adverso y aconsejarseles precaución en la conducción o utilización de máquinas durante el tratamiento con SIFROL® ER.

Los pacientes que hayan presentado somnolencia y/o un episodio de sueño repentino no deben conducir o utilizar máquinas. Asimismo, se debe considerar una reducción de la dosis o la finalización del tratamiento. Debido a posibles efectos aditivos, debe tenerse especial precaución cuando los pacientes estén tomando otros medicamentos sedantes o alcohol, en combinación con pramipexol (ver las secciones Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción, Efectos en la conducción de vehículos/maquinaria y Efectos indeseables).

Trastornos del control de impulsos

Se debe monitorizar regularmente el desarrollo de trastornos del control de impulsos en los pacientes. Debe informarse a los pacientes y cuidadores de que pueden presentarse síntomas conductuales de trastornos del control de impulsos tales como ludopatía, aumento de la libido, hipersexualidad, gasto o compra compulsiva, atracones e ingesta compulsiva en pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos, incluyendo SIFROL® ER. Si estos síntomas se desarrollan, se debe considerar una reducción de la dosis o la interrupción gradual del tratamiento.

Manía y delirio

Se debe monitorizar regularmente el desarrollo de manía y delirio en los pacientes. Debe informarse a los pacientes y cuidadores de que puede presentarse manía y delirio en

pacientes tratados con pramipexol. Si se desarrollan dichos síntomas, se debe considerar una reducción de la dosis o la interrupción gradual del tratamiento.

Pacientes con alteraciones psicóticas

Los pacientes con alteraciones psicóticas sólo deben ser tratados con agonistas dopaminérgicos cuando los potenciales beneficios superen a los riesgos. Debe evitarse la administración concomitante de medicamentos antipsicóticos con pramipexol (ver sección Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Monitorización oftalmológica

Se recomienda una monitorización oftalmológica a intervalos regulares o si se producen anomalías en la visión.

Enfermedad cardiovascular grave

Debe tenerse precaución en caso de enfermedad cardiovascular grave. Se recomienda monitorizar la presión sanguínea, especialmente al inicio del tratamiento, debido al riesgo general de hipotensión ortostática asociada a la terapia dopaminérgica.

Síndrome neuroléptico maligno

Ante la interrupción brusca del tratamiento dopaminérgico, se han notificado síntomas indicativos del síndrome neuroléptico maligno (ver sección Posología y modo de administración).

Síndrome de abstinencia a agonistas de la dopamina (SAAD)

Se ha notificado SAAD con los agonistas de la dopamina, incluido el pramipexol (ver sección Efectos indeseables). Para interrumpir el tratamiento en pacientes con enfermedad de Parkinson, el pramipexol debe reducirse progresivamente (ver sección Posología y modo de administración). Algunos datos sugieren que los pacientes con trastornos del control de los impulsos y los que reciben una dosis diaria alta y/o dosis acumuladas altas de agonistas de la dopamina pueden tener un riesgo mayor de desarrollo de SAAD. Los síntomas de abstinencia pueden incluir apatía, ansiedad, depresión, cansancio, sudoración y dolor y no responden a la levodopa. Antes de reducir progresivamente e interrumpir el pramipexol, debe informarse a los pacientes sobre los posibles síntomas de abstinencia. Debe vigilarse estrechamente a los pacientes durante la reducción progresiva y la interrupción. En caso de síntomas de abstinencia intensos y/o persistentes, puede considerarse la readministración temporal de pramipexol con la dosis mínima eficaz.

Restos en las heces

Algunos pacientes han comunicado la aparición de restos en las heces que pueden parecer tabletas intactas de SIFROL® ER tabletas de liberación prolongada.

Si el paciente comunica dicha observación, el médico debe volver a valorar la respuesta del paciente al tratamiento

Efectos indeseables:

En base al análisis agrupado de los ensayos controlados con placebo, que incluyen a un total de 1,778 pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con pramipexol y 1,297 pacientes tratados con placebo, se notificaron reacciones adversas frecuentes en ambos grupos. El 67% de los pacientes tratados con pramipexol y el 54 % de los pacientes tratados con placebo presentaron como mínimo una reacción adversa.

La mayoría de las reacciones adversas normalmente comienzan al inicio de la terapia y tienden 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 frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ 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).

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas ($\geq 5\%$) en pacientes con enfermedad de Parkinson, más frecuentes con el 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 (ver sección Posología y modo de administración). 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 ajusta demasiado rápido.

Sistema corporal	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$)	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones			neumonía		
Trastornos endocrinos			secreción inadecuada de la hormona antidiurética		
Trastornos psiquiátricos		insomnio alucinaciones sueños anormales confusión síntomas conductuales de trastornos del control de los impulsos y compulsiones	compulsión compulsiva ludopatía inquietud hipersexualidad delusión trastornos de la libido paranoia delirio atracones ¹ hiperfagia ¹	manía	
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia mareo discinesia	cefalea	episodios de sueño repentino amnesia hipercinesia síncope		

Trastornos oculares		Alteraciones visuales incluyendo diplopía visión borrosa disminución de la agudeza visual			
Trastornos cardiacos			insuficiencia cardíaca ¹		
Trastornos vasculares		hipotensión			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			disnea hipo		
Trastornos gastrointestinal	náuseas	estreñimiento vómitos			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Hipersensibilidad prurito		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				Erección peneana espontánea	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		fatiga edema periférico			síndrome de abstinencia de agonistas de la dopamina, incluyendo apatía, ansiedad, depresión, fatiga, sudoración
Exploraciones complementarias		disminución de peso incluyendo pérdida de apetito	aumento de peso		

Este efecto adverso se ha observado en la experiencia poscomercialización. Con una certeza del 95 %, la categoría de la frecuencia no es superior a poco frecuente, pero podría ser inferior. No es posible disponer de una estimación precisa de la frecuencia puesto que el

efecto adverso no se registró en una base de datos de ensayos clínicos de 2,762 pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con pramipexol.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Somnolencia

Pramipexol se asocia frecuentemente a somnolencia y se ha asociado con casos poco frecuentes de somnolencia excesiva durante el día y episodios de sueño repentino (ver también sección Precauciones).

Trastornos de la libido

Pramipexol puede estar asociado poco frecuentemente a trastornos de la libido (aumento o disminución).

Trastornos del control de impulsos

Los pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos, incluido SIFROL® ER, pueden presentar ludopatía, aumento de la libido, hipersexualidad, gasto o compra compulsivos, atracones e ingesta compulsiva (ver sección Precauciones).

En un estudio transversal de casos y controles y cribado retrospectivo, incluyendo 3,090 pacientes con la enfermedad de Parkinson, el 13.6% de todos los pacientes que recibieron tratamiento dopaminérgico o no dopaminérgico, tuvieron síntomas de un trastorno del control de los impulsos durante los seis últimos meses. Los síntomas observados incluyen ludopatía, compra compulsiva, atracones y trastorno sexual compulsivo (hipersexualidad). Los posibles factores de riesgo independientes de presentar trastornos del control de los impulsos incluyeron tratamientos dopaminérgicos y dosis más altas de tratamientos dopaminérgicos, edades más jóvenes (≤ 65 años), no estar casado e historial declarado de comportamiento ludopático en la familia.

Síndrome de abstinencia a agonistas de la dopamina

Pueden producirse efectos adversos no motores al reducir gradualmente la dosis o suspender los agonistas de la dopamina, incluido pramipexol. Los síntomas incluyen apatía, ansiedad, depresión, fatiga, sudoración y dolor (ver sección Precauciones).

Insuficiencia cardíaca

Se ha notificado insuficiencia cardíaca en pacientes tratados con pramipexol durante los ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización. En un estudio farmacoepidemiológico, se asoció el uso de pramipexol a un aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca en comparación con el no uso de pramipexol (cociente de riesgos observado 1.86; IC 95 %, 1.21-2.85).

Posología y modo de administración:

Posología

SIFROL® ER tabletas de liberación prolongada son una formulación oral de pramipexol de administración una vez al día.

Tratamiento inicial

Las dosis deben aumentarse progresivamente, partiendo de una dosis inicial diaria de 0.26 mg de base (0.375 mg de sal), que se incrementará cada 5-7 días. Siempre que los pacientes no experimenten reacciones adversas intolerables, la dosis debe ajustarse hasta alcanzar un efecto terapéutico máximo.

Pauta de aumento de dosis de SIFROL® ER tabletas de liberación		
Semana	Dosis diaria (mg de base)	Dosis diaria (mg de sal)
1	0.26	0.375

2	0.52	0.75
3	1.05	1.5

Si es necesario un incremento de dosis adicional, la dosis diaria se debe aumentar en 0.52 mg de base (0.75 mg de sal) a intervalos semanales, hasta una dosis máxima de 3.15 mg de base (4.5 mg de sal) por día. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la incidencia de somnolencia aumenta con dosis superiores a 1.05 mg de base (1.5 mg de sal) por día.

Los pacientes que ya estén tomando pramipexol tabletas de liberación inmediata pueden cambiar a SIFROL® ER tabletas de liberación prolongada de forma inmediata, a la misma dosis diaria. Tras el cambio a SIFROL® ER tabletas de liberación prolongada, la dosis debe ajustarse dependiendo de la respuesta terapéutica del paciente.

Tratamiento de mantenimiento

La dosis individual de pramipexol debe estar comprendida entre 0.26 mg de base (0.375 mg de sal) y un máximo de 3.15 mg de base (4.5 mg de sal) diarios. Durante el aumento progresivo de dosis en ensayos pivotaes, la eficacia se observó con una dosis inicial diaria de 1.05 mg de base (1.5 mg de sal). Deben realizarse ajustes adicionales en la dosificación 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 1.05 mg de base (1.5 mg de sal). En la enfermedad de Parkinson avanzada, pueden ser útiles dosis superiores a 1.05 mg de base (1.5 mg de sal) 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 el aumento progresivo de la dosis, como durante el tratamiento de mantenimiento con SIFROL® ER, dependiendo de las reacciones de los pacientes individuales (ver sección Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Olvido de dosis

Cuando se olvida una dosis, se debe tomar SIFROL® ER tabletas de liberación prolongada dentro de las 12 horas siguientes a la hora de toma habitual. Tras 12 horas, no se debe tomar la dosis olvidada sino que debe tomarse la dosis al día siguiente a la hora habitual.

Interrupción del tratamiento

La interrupción brusca de la terapia dopaminérgica puede conducir al desarrollo de síndrome neuroléptico maligno o de síndrome de abstinencia a agonistas de la dopamina. La dosis de pramipexol debe reducirse gradualmente en etapas de 0.52 mg de base (0.75 mg de sal) por día hasta llegar a una dosis de 0.52 mg de base (0.75 mg de sal). Posteriormente, la dosis se reducirá gradualmente en etapas de 0.26 mg de base (0.375 mg de sal) por día (ver sección Precauciones). No obstante, puede aparecer síndrome de abstinencia a agonistas de la dopamina durante la reducción progresiva y puede ser necesario un aumento temporal de la dosis antes de reanudar la reducción progresiva (ver sección Precauciones).

Insuficiencia renal

La eliminación de pramipexol depende de la función renal. Se recomiendan las siguientes pautas posológicas para el inicio del tratamiento:

Los pacientes con un aclaramiento de creatinina superior a 50 mL/min no requieren una reducción de la dosis diaria o de la frecuencia de las dosis.

En pacientes con un aclaramiento de creatinina de entre 30 y 50 mL/min, el tratamiento debe iniciarse con 0.26 mg de base (0.375 mg de sal) de SIFROL® ER tabletas de liberación prolongada en días alternos. Transcurrida una semana hay que tener cuidado y evaluar cuidadosamente la respuesta terapéutica y la tolerancia antes de pasar a administrar una dosis diaria. Si es necesario un incremento de dosis adicional, las dosis diarias se deben aumentar en 0.26 mg de pramipexol base (0.375 mg de sal) a intervalos semanales, hasta una dosis máxima de 1.57 mg de pramipexol base (2.25 mg de sal) por día.

No se recomienda administrar SIFROL® ER tabletas de liberación prolongada a pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 30 mL/min debido a que no hay datos

disponibles para esta población de pacientes. En este caso debe considerarse el uso de pramipexol tabletas de liberación inmediata.

Si la función renal se deteriora durante el tratamiento de mantenimiento, se deben seguir las recomendaciones mencionadas anteriormente.

Insuficiencia hepática

Es probable que no sea necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática, ya 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® ER no ha sido investigada.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de SIFROL® ER en niños menores de 18 años. El uso de SIFROL® ER tabletas de liberación prolongada en la población pediátrica para la indicación de la enfermedad de Parkinson no es apropiado.

Forma de administración

Las tabletas deben ingerirse tragándose con agua, sin masticarlos, dividirlos o triturarlos. Las tabletas pueden tomarse con o sin alimentos y deben tomarse cada día sobre la misma hora.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Unión a proteínas plasmáticas

La unión de pramipexol a las proteínas plasmáticas es muy baja (< 20%), al igual que el metabolismo en humanos. Por consiguiente, son improbables las interacciones con otros medicamentos que afecten a la unión a proteínas plasmáticas o a la eliminación metabólica. Como los anticolinérgicos se eliminan principalmente por vía metabólica, el potencial de interacciones es limitado, si bien la interacción con anticolinérgicos no se ha investigado. No se han observado interacciones farmacocinéticas con la selegilina y la levodopa.

Inhibidores/competidores de la vía de eliminación renal activa

Cimetidina redujo el aclaramiento renal de pramipexol en aproximadamente un 34 %, presumiblemente debido a la inhibición del sistema de transporte secretor catiónico de los túbulos renales. Por lo tanto, los medicamentos que son inhibidores de esta vía de eliminación renal, activa o que son eliminados por esta vía, tales como cimetidina, amantadina, mexiletina, zidovudina, cisplatino, quinina, y procainamida, pueden interaccionar con pramipexol, reduciendo el aclaramiento de pramipexol. Debe considerarse la reducción de la dosis de pramipexol cuando estos medicamentos se administren conjuntamente con SIFROL® ER.

Combinación con levodopa

Cuando SIFROL® ER se administre en combinación con levodopa, se recomienda reducir la dosis de levodopa y mantener constante la dosis de otros medicamentos antiparkinsonianos mientras se incrementa la dosis de SIFROL® ER.

Debido a posibles efectos aditivos, debe tenerse especial precaución cuando los pacientes estén tomando otros medicamentos sedantes o alcohol, en combinación con pramipexol.

Medicamentos antipsicóticos

Debe evitarse la administración concomitante de medicamentos antipsicóticos con pramipexol, p. ej. si se puede esperar antagonismo.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo

No se ha investigado el efecto sobre el embarazo y la lactancia en humanos. Pramipexol no fue teratogénico en ratas ni conejos, pero fue embriotóxico en la rata a dosis tóxicas para las madres. No debe utilizarse SIFROL® ER durante el embarazo a menos que sea claramente necesario, es decir si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Debido a que el tratamiento con pramipexol inhibe la secreción de prolactina en el ser humano, cabe esperar una inhibición de la lactancia. No se ha estudiado la excreción de pramipexol en la leche materna en mujeres. En ratas, la concentración de radioactividad relacionada con el principio activo fue mayor en la leche materna que en el plasma.

Debido a la ausencia de datos en humanos, SIFROL® ER no debe utilizarse durante la lactancia. Sin embargo, si su uso es imprescindible, debe interrumpirse la lactancia.

Fertilidad

No se han realizado estudios sobre el efecto en la fertilidad en humanos. En estudios realizados en animales, pramipexol afectó a los ciclos estrales y redujo la fertilidad de las hembras tal y como se esperaba para un agonista dopaminérgico. Sin embargo, estos estudios no indicaron efectos dañinos directos o indirectos respecto a la fertilidad de los machos.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

SIFROL® ER puede tener una influencia importante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Pueden producirse alucinaciones o somnolencia.

Los pacientes en tratamiento con SIFROL® ER que presenten somnolencia y/o episodios de sueño repentino deben ser advertidos de que no deben conducir o realizar actividades (p. ej. utilizar maquinaria) en las que una disminución del estado de alerta pudiera implicar un riesgo de daño grave o de muerte para ellos mismos u otros, hasta que dichos episodios de sueño recurrentes y la somnolencia se hayan resuelto (ver las secciones Precauciones, Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción y Efectos indeseables).

Sobredosis:

No se dispone de experiencia clínica con una sobredosis masiva. Las reacciones adversas esperadas serían aquellas relacionadas con el perfil farmacodinámico de un agonista dopaminérgico, incluyendo náuseas, vómitos, hipercinesia, 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 monitorización electrocardiográfica.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: N04BC05

Grupo farmacoterapéutico: N: Sistema nervioso, N04: Antiparkinsonianos, N04B: Agentes dopaminérgicos, N04BC: Agonistas dopaminérgicos.

Mecanismo de acción

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.

Pramipexol atenúa el déficit motor parkinsoniano por estimulación de los receptores dopaminérgicos en el cuerpo estriado. Estudios en animales han demostrado que pramipexol inhibe la síntesis, la liberación y el recambio de la dopamina.

Efectos farmacodinámicos

En voluntarios humanos, se ha observado una reducción dosis-dependiente de la secreción de prolactina. En un ensayo clínico con voluntarios sanos en el que SIFROL® ER tabletas de liberación prolongada fue ajustado más rápidamente (cada 3 días) de lo recomendado hasta 3.15 mg de pramipexol base (4.5 mg de sal) por día, se observó un aumento de la

presión sanguínea y de la frecuencia cardíaca. Dichos efectos no se observaron en estudios con pacientes.

Eficacia clínica y seguridad en la enfermedad de Parkinson

En pacientes, pramipexol atenúa 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, recibieron tratamiento concomitante con levodopa y sufrieron complicaciones motoras.

En la enfermedad de Parkinson inicial y avanzada, la eficacia de pramipexol 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 aumento progresivo de la dosis en el grupo de pramipexol. Sin embargo, no hubo una 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® ER tabletas de liberación prolongada en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson se evaluó en un programa multinacional de desarrollo farmacéutico consistente en tres ensayos controlados aleatorizados. Dos ensayos se llevaron a cabo en pacientes con enfermedad de Parkinson inicial y el otro ensayo se realizó con pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada.

En un ensayo doble ciego controlado con placebo que incluyó a un total de 539 pacientes con enfermedad de Parkinson inicial se demostró la superioridad de SIFROL® ER tabletas de liberación prolongada frente al placebo tras 18 semanas de tratamiento en las variables de la eficacia primarias (puntuación UPDRS Partes II+III) y en las variables clave secundarias (impresión global clínica de mejoría (CGI-I) e impresión global de mejoría del paciente (PGI-I)). En pacientes tratados durante 33 semanas se observó el mantenimiento de la eficacia. Según la evaluación de la puntuación UPDRS Partes II+III en la semana 33, SIFROL® ER tabletas de liberación prolongada no fue inferior a pramipexol tabletas de liberación inmediata.

En un ensayo doble ciego controlado con placebo que incluyó a un total de 517 pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada tratados concomitantemente con levodopa se demostró la superioridad de SIFROL® ER tabletas de liberación prolongada frente al placebo tras 18 semanas de tratamiento tanto en las variables de la eficacia primarias (puntuación UPDRS Partes II+III) como en las variables clave secundarias (periodo de inmovilidad).

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

La eficacia se mantuvo en 87 de los 103 pacientes que cambiaron a SIFROL® ER tabletas 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 Partes II+III, el cambio respecto del valor inicial no se consideró clínicamente relevante. Sólo un paciente que cambió a SIFROL® ER tabletas de

liberación prolongada experimentó una reacción adversa relacionada con el medicamento que condujo al abandono del tratamiento.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con SIFROL® ER en todos los grupos de la población pediátrica en la enfermedad de Parkinson.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Absorción

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

En un ensayo de fase I, en el que se evaluó pramipexol tabletas de liberación inmediata y pramipexol tabletas de liberación prolongada en ayunas, las concentraciones plasmáticas mínima y máxima (C_{min}, C_{max}) y la exposición (AUC) de la misma dosis diaria de SIFROL® ER tabletas de liberación prolongada administrado una vez al día y pramipexol tabletas de liberación inmediata administrado tres veces al día, fueron equivalentes.

La administración una vez al día de SIFROL® ER tabletas de liberación prolongada causa fluctuaciones menos frecuentes en las concentraciones plasmáticas de pramipexol en 24 horas en comparación con la administración tres veces al día de pramipexol tabletas de liberación inmediata.

Las concentraciones máximas en plasma se alcanzan sobre las 6 horas tras la administración una vez al día de SIFROL® ER tabletas de liberación prolongada. El estado estacionario se alcanza como máximo a los 5 días de dosificación continuada.

La administración conjunta con alimentos generalmente no afecta a la biodisponibilidad de pramipexol. En voluntarios sanos una comida con elevado contenido en grasas indujo un aumento en la concentración máxima (C_{max}) del 24 % aproximadamente tras la administración de una dosis única y del 20 % aproximadamente tras la administración de dosis múltiples, y un retraso de unas 2 horas en el tiempo para alcanzar la concentración máxima. La exposición total (AUC) no se vio afectada por la ingesta concomitante de alimentos. El aumento en la C_{max} no se considera clínicamente relevante. A los pacientes participantes en los ensayos de fase III en los que se estableció la seguridad y la eficacia de SIFROL® ER tabletas de liberación prolongada, se les indicó que tomaran la medicación del estudio independientemente de la ingesta de alimentos.

Así como el peso corporal no afecta el AUC, el volumen de distribución sí se ve afectado y, en consecuencia, las concentraciones máximas C_{max}. Un peso corporal disminuido unos 30 kg resulta en un aumento de la C_{max} del 45 %. Sin embargo, en estudios de fase III en pacientes con enfermedad de Parkinson no se detectaron influencias clínicamente significativas del peso corporal en el efecto terapéutico y la tolerancia de SIFROL® ER tabletas de liberación prolongada.

Pramipexol muestra una cinética lineal y una variabilidad interindividual limitada de los niveles en plasma.

Distribución

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

Biotransformación

Pramipexol se metaboliza en el hombre sólo en una pequeña proporción.

Eliminación

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

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No procede

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de diciembre de 2024