

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	Sifrol® ER 3,0 mg (Pramipexol)
Forma farmacéutica:	Tableta de liberación prolongada
Fortaleza:	3,0 mg
Presentación:	Estuche por 1 ó 3 blísteres de OPA/AL/PVC/AL con tabletas de liberación prolongada cada uno.
Titular del Registro Sanitario, país:	BOEHRINGER INGELHEIM PROMECO S.A. DE C.V., MÉXICO D.F., MÉXICO.
Fabricante, país:	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG, INGELHEIM AM RHEIN, ALEMANIA.
Número de Registro Sanitario:	M-13-007-N04
Fecha de Inscripción:	18 de enero de 2013
Composición:	
Cada tableta de liberación prolongada contiene:	
Diclorhidrato de pramipexol monohidratado	3,0 mg
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C.

Indicaciones terapéuticas:

Antiparkinsoniano.

SIFROL® ER está indicado para el tratamiento de los signos y síntomas de la enfermedad de Parkinson idiopática en fases temprana o avanzada.

Puede ser empleado como tratamiento único o asociado a levodopa.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al pramipexol o a cualquiera de los componentes de la fórmula.

Precauciones:

Insuficiencia Renal

Cuando se prescriba SIFROL® ER a sujetos con insuficiencia renal es recomendable realizar una reducción de la dosis (véase, Dosis y Vía de Administración).

Alucinaciones y comportamiento anormal

Las alucinaciones y las confusiones se reconocen como efectos secundarios del tratamiento con agonistas de la dopamina y levodopa en pacientes con enfermedad de Parkinson. Las alucinaciones fueron más frecuentes cuando se administró pramipexol en combinación con levodopa en pacientes con enfermedad de Parkinson en etapas avanzadas que en la monoterapia en pacientes con enfermedad de Parkinson en etapas tempranas. Los pacientes deben ser advertidos acerca del hecho de que algunas alucinaciones (generalmente visuales), puedan ocurrir y que puedan afectar la habilidad para manejar.

Los pacientes y sus cuidadores deben ser advertidos de que se han reportado comportamientos anormales (reflejando síntomas de enfermedades de control de impulsos y conductas compulsivas) tales como atracones de comida, comprador compulsivo, hipersexualidad y jugador patológico en pacientes tratados con medicamentos dopaminérgicos. En estos casos debe valorarse una reducción o suspensión gradual del tratamiento.

Pacientes con trastorno psicótico

Los pacientes con trastorno psicótico deben recibir tratamiento con agonistas de la dopamina solo si los beneficios potenciales superan los riesgos. No se recomienda la administración concomitante de antipsicóticos y pramipexol; por ejemplo, cuando se prevén efectos antagonistas de la dopamina.

Inicio súbito del sueño y somnolencia

Los pacientes deben ser alertados sobre los efectos sedantes potenciales de pramipexol incluyendo la somnolencia y la posibilidad de quedarse dormido durante las actividades propias de la vida diaria. Debido a que la somnolencia es un efecto adverso frecuente con consecuencias potencialmente serias, los pacientes no deben manejar u operar maquinaria compleja hasta que hayan adquirido suficiente experiencia con pramipexol, para medir si afecta adversamente o no su desarrollo mental y motor. Los pacientes deben ser advertidos que si durante el tratamiento, los episodios de somnolencia se incrementan o se quedan dormidos durante el desarrollo de las actividades de la vida diaria (p. ej. conversar, comer, etc.) deben evitar manejar y participar en actividades potencialmente peligrosas y comentarlo inmediatamente con su médico.

Hipotensión postural

En sujetos con cardiopatías severas deberán tomarse precauciones especiales. Se recomienda el monitoreo de la presión arterial especialmente al principio del tratamiento, debido al riesgo de sufrir hipotensión postural asociada a un tratamiento dopaminérgico.

Interrupción del tratamiento en el caso de la enfermedad de Parkinson.

Se han reportado síntomas sugestivos de síndrome neuroléptico maligno con el retiro abrupto de la terapia dopaminérgica. (Ver sección de Dosis y Vía de administración).

Melanoma

Estudios epidemiológicos han demostrado que los pacientes con enfermedad de Parkinson tienen un mayor riesgo (de 2 a 6 veces más aproximadamente) de desarrollar melanoma que la población en general. La relación del aumento en el riesgo debido a la enfermedad de Parkinson u otros factores, así como por los medicamentos para tratar el Parkinson se desconoce.

Debido a las razones mencionadas, tanto pacientes como médicos deben ser advertidos de monitorear la presencia de melanoma cuando se utiliza pramipexol u otros medicamentos dopaminérgicos.

Cambios retinianos en ratas albinas

Cambios patológicos, tales como degeneración y pérdida de células fotorreceptoras, fueron observadas en la retina de ratas albinas en un estudio de carcinogenicidad de 2 años. No se revelaron cambios similares en la evaluación de las retinas de ratones albinos, ratas pigmentadas, monos y puercos. No se ha establecido la relación de este efecto en humanos, pero no se puede descartar porque puede estar involucrada la interrupción de un mecanismo que universalmente está presente en los vertebrados.

Aceleración del SPI

Existen reportes en la literatura que indican que el tratamiento del SPI con medicamentos dopaminérgicos puede resultar en una aceleración.

La aceleración se refiere a la aparición temprana de síntomas en la noche (o incluso por la tarde), incremento en los síntomas y la posibilidad de extenderse a otras extremidades. La aceleración se investigó específicamente en un estudio clínico controlado de más de 26 semanas. El análisis del tiempo de Kaplan-Meier a la aceleración mostró diferencia no significativa entre los grupos de pramipexol (N = 152) y placebo (N = 149).

Restos en las heces

Algunos pacientes informaron la aparición de restos semejantes a comprimidos de liberación prolongada de Sifrol® intactos en las heces. En caso de que los pacientes hagan esa observación, el médico deberá evaluar nuevamente la respuesta del paciente al tratamiento.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Efectos indeseables:

Los siguientes efectos adversos han sido reportados durante el uso de pramipexol: comportamientos anormales (reflejando síntomas de enfermedades de control de impulsos y conductas compulsivas) tales como atracones de comida, comprador compulsivo, hipersexualidad y juego patológico; sueños anormales, amnesia, insuficiencia cardíaca, confusión, constipación, delirios, vértigo, disquinesia, disnea, fatiga, alucinaciones, cefalea, hipo, hiperquinesia, hiperfagia, hipotensión, secreción inapropiada de hormona antidiurética, insomnio, alteraciones de la libido, náusea, paranoia, edema periférico; neumonía; prurito, eczema y otras hipersensibilidades; inquietud, somnolencia, inicio súbito del sueño, síncope, deterioro visual incluyendo diplopía, visión borrosa y reducción de la agudeza visual, vómito, reducción de peso, incluyendo disminución del apetito, aumento de peso.

Infecciones e infestaciones

Neumonía

Trastornos endócrinos

Secreción inadecuada de la hormona antidiurética

Trastornos psiquiátricos

Comportamientos anormales (que reflejen síntomas de enfermedades de control de impulsos y conductas compulsivas) tales como excesos en el comer, compras compulsivas, hipersexualidad y ludopatía

Sueños anormales

Confusión

Delirios

Alucinaciones

Hiperfagia

Insomnio

Alteraciones de la libido

Paranoia

Inquietud

Trastornos del sistema nervioso

Amnesia

Vértigo

Disquinesia

Cefalea

Hiperquinesia
Somnolencia
Inicio súbito del sueño
Síncope

Trastornos oculares
Deterioro visual incluyendo diplopía, visión borrosa y reducción de la agudeza visual

Trastornos cardíacos
Falla cardíaca

Trastornos vasculares
Hipotensión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales
Disnea
Hipo

Trastornos gastrointestinales
Constipación
Náuseas
Vómito

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Hipersensibilidad
Prurito
Exantema

Trastornos generales y reacciones en el lugar de la administración
Fatiga
Edema periférico

Investigaciones
Reducción de peso, incluyendo disminución del apetito
Aumento de peso

La incidencia de hipotensión bajo tratamiento con pramipexol, comparada con el tratamiento con placebo no se vio incrementada. Sin embargo en algunos pacientes la hipotensión puede suceder al inicio del tratamiento, especialmente si la dosis de pramipexol es incrementada muy rápidamente. Puede estar asociado con alteraciones de la libido (aumento o disminución).

Pacientes en tratamiento con pramipexol tabletas han reportado quedarse dormidos durante las actividades de la vida diaria incluyendo la operación de vehículos motorizados lo cual, en algunas ocasiones, ha resultado en accidentes. Algunos de ellos no reportaron signos de alerta, tal como la somnolencia, la cual es común que suceda en pacientes a los cuales se les administró pramipexol en tabletas a dosis superiores de 1.5 mg/día y que de acuerdo a la fisiología del sueño siempre lo precede. No existe una relación clara en cuanto a la duración del tratamiento. Algunos pacientes se encontraban ingiriendo otro medicamento con propiedades sedativas potenciales. En muchos casos donde existió información disponible, no existieron más episodios tras la reducción de la dosis o con la suspensión de la terapia.

Como se describe en la literatura relacionada con los agonistas de la dopamina utilizados para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, los pacientes tratados con pramipexol, en especial a dosis altas, han mostrado una tendencia patológica al juego, incremento de la

libido e hipersexualidad, generalmente reversibles después de la reducción de la dosis o suspensión del tratamiento.

En los estudios clínicos y en la experiencia post-comercialización, ha sido reportado insuficiencia cardíaca en pacientes tratados con pramipexol. En un estudio farmacoepidemiológico, el uso de pramipexol se asoció con un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca en comparación con el no uso de pramipexol. No se ha demostrado una relación causal entre el uso de pramipexol e insuficiencia cardíaca.

Posología y método de administración:

Tratamiento Inicial:

Como se muestra en la tabla, la dosis debe aumentarse gradualmente, comenzando con una dosis inicial de 0.375 mg/día, incrementándose en lo sucesivo cada 5-7 días. En caso de que los pacientes no sufran de reacciones secundarias intolerables, la dosis deberá ajustarse hasta lograr un efecto terapéutico máximo.

Programa de aumento de dosis SIFROL®/ SIFROL® ER

Semana	Dosis total diaria (mg)	SIFROL®
--------	-------------------------	---------

Tabletas (mg)		
---------------	--	--

SIFROL® ER		
------------	--	--

Tabletas de liberación prolongada (mg)		
--	--	--

1	0.375	3 x 0.125	0.375
---	-------	-----------	-------

2	0.750	3 x 0.250	0.750
---	-------	-----------	-------

3	1.500	3 x 0.500	1.500
---	-------	-----------	-------

En caso de que sea necesario incrementar la dosis, ésta deberá aumentarse administrando 0.750 mg adicionales en intervalos semanales, hasta llegar a una dosis máxima de 4.5 mg por día.

Los pacientes que ya están tomando SIFROL® tabletas pueden cambiarse a SIFROL® ER tabletas (de liberación prolongada) durante la noche, a la misma dosis diaria.

Tratamiento de Mantenimiento:

La dosis individual deberá encontrarse en el rango de 0.375 mg hasta un máximo de 4.5 mg al día. El escalamiento de las dosis en tres estudios pivote realizados en pacientes con enfermedad de Parkinson en fases inicial o avanzado, se logró la efectividad terapéutica con dosis diarias de 1.5 mg. Lo anterior no excluye la posibilidad de que en casos especiales se requiera de dosis mayores a 1.5 mg para lograr un beneficio terapéutico adicional. Esto aplica particularmente en pacientes en fases avanzadas en los que se pretende disminuir la dosis de levodopa.

Descontinuación del Tratamiento:

SIFROL® ER tableta de liberación prolongada, debe ser descontinuada paulatinamente a una razón de 0.750 mg/día hasta que la dosis diaria haya sido reducida a 0.75mg. A partir de entonces la dosis debe ser reducida en 0.375 mg/día. (Ver sección de Precauciones Generales).

Dosis en pacientes bajo tratamiento concomitante con Levodopa:

Se recomienda que la dosis de levodopa se disminuya tanto cuando se aumenta la dosis de pramipexol al inicio del tratamiento como durante el tratamiento de mantenimiento, a fin de evitar una excesiva estimulación dopaminérgica.

Dosis en pacientes con Insuficiencia Renal:

La eliminación de pramipexol es dependiente de la función renal. El siguiente esquema de dosis es sugerido para el inicio del tratamiento:

Los pacientes con depuración de creatinina mayor a 50 ml/min no requieren reducción de la dosis diaria o frecuencia de la dosis.

Tabletas (de liberación prolongada):

En pacientes con depuración de creatinina entre 30 y 50 ml/min, el tratamiento deberá iniciarse con 0.375 mg de SIFROL® ER un día sí y un día no. Se debe tener precaución y hacer una valoración cuidadosa de la respuesta terapéutica y tolerabilidad antes de incrementar a tomas diarias después de una semana. Si se requiere de un aumento de dosis posterior, la dosis diaria deberá incrementarse en intervalos de 0.375 mg de pramipexol a intervalos semanales hasta una dosis máxima de 2.25 mg por día.

No existe información disponible para el tratamiento de pacientes con una depuración de creatinina menor a 30 ml/min con SIFROL® ER. Se deberá considerar el uso de SIFROL® tabletas.

Si la función renal se deteriora durante la terapia de mantenimiento se deben seguir las recomendaciones mencionadas.

Dosis en pacientes con Insuficiencia Hepática:

No es necesario ajustar la dosificación en sujetos con insuficiencia hepática.

Modo de administración: Oral.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción: El pramipexol se une a proteínas plasmáticas en una baja proporción (< 20%) y se observa escasa biotransformación en hombres. Por lo tanto, las interacciones con otros medicamentos que afectan la unión a proteínas plasmáticas o eliminación por biotransformación son poco probables.

Los medicamentos que inhiben la excreción tubular renal de fármacos básicos (catiónicos), como la cimetidina, o que son eliminados por secreción tubular, pueden interactuar con el pramipexol, ocasionando una disminución de la eliminación de cualquiera de éstos o ambos. En caso de administrarse concomitantemente este tipo de medicamentos (incluyendo amantadina) con pramipexol, debe ponerse atención a la aparición de signos de sobre estimulación dopaminérgica, tales como disquinesias, agitación o alucinaciones. En estos casos será necesario disminuir la dosis de pramipexol.

La selegilina y la levodopa no modifican las características farmacocinéticas de pramipexol, en tanto que éste no altera la absorción y o eliminación de la levodopa. No se ha estudiado la interacción con anticolinérgicos ni con amantadina. Debido que los anticolinérgicos son eliminados por metabolismo hepático, las interacciones farmacológicas directas con pramipexol son poco probables. Con amantadina, es posible una interacción debido a que los dos fármacos se eliminan por vía renal.

Medicamentos antipsicóticos

No se recomienda la administración concomitante de antipsicóticos y pramipexol; por ejemplo, cuando se prevén efectos antagonistas de la dopamina. (Ver sección de Precauciones Generales).

Cuando se aumenta la dosis de pramipexol en pacientes con enfermedad de Parkinson se recomienda disminuir la dosis de levodopa, y mantener constante la dosis de otros medicamentos antiparkinsonianos.

Deben tomarse ciertas precauciones en pacientes que se encuentran ingiriendo medicación sedante o alcohol en combinación con pramipexol por los posibles efectos aditivos, así como cuando se agreguen medicamentos que incrementen los niveles plasmáticos de pramipexol (p. ej. cimetidina).

Alteraciones en los resultados de las pruebas de laboratorio:

No se han reportado hasta la fecha.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo

No se han estudiado los efectos sobre el embarazo y la lactancia en humanos. El pramipexol no fue teratogénico en ratas y ratones, pero fue embriotóxico en la rata a dosis maternotóxicas. Deberá utilizarse en el embarazo solo si los beneficios potenciales justifican el riesgo potencial para el producto.

Lactancia

No ha sido estudiada la excreción de pramipexol en la leche materna en mujeres. En ratas, la concentración del medicamento fue mayor en la leche humana que en el plasma. Debido a que el medicamento inhibe la secreción de prolactina, se esperaría una inhibición de la lactancia. Por lo tanto no es recomendable su uso durante la lactancia.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

Los pacientes deben ser conscientes del hecho de que pueden ocurrir alucinaciones y puede afectar negativamente a su capacidad para conducir.

Los pacientes deben ser alertados sobre los posibles efectos sedantes asociados con SIFROL ® ER, incluyendo somnolencia y la posibilidad de quedarse dormido en el ejercicio de actividades de la vida diaria.

Dado que la somnolencia es un evento adverso frecuente con consecuencias potencialmente graves, los pacientes no deben conducir un automóvil ni operar otra maquinaria compleja hasta que hayan ganado suficiente experiencia con SIFROL ® ER para medir evaluar si afecta o no su salud mental y / o negativamente el rendimiento del motor.

Los pacientes deben ser advertidos de que si la somnolencia incrementa o los episodios de quedarse dormido durante las actividades de la vida diaria (por ejemplo, conversaciones, comer, etc) se experimentan en cualquier momento durante el tratamiento, no deben conducir ni participar en actividades potencialmente peligrosas y deben consultar a su médico.

Sobredosis:

Síntomas:

No existe experiencia clínica relacionada con la sobredosificación, sin embargo, los eventos adversos están relacionados con el perfil farmacodinámico de un agonista dopaminérgico, las cuales incluyen náusea, vómito, hiperquinesia, alucinaciones, agitación e hipotensión arterial.

Manejo:

No existe un antídoto específico para sobredosis por agonistas dopaminérgicos. En caso de manifestarse signos de estimulación del sistema nervioso central, se pueden emplear agentes neurolépticos. El manejo de la sobredosis puede requerir medidas de soporte general como lavado gástrico, administración intravenosa de líquidos y monitoreo electrocardiográfico. La hemodiálisis no parece ser de utilidad.

Propiedades farmacodinámicas:

Grupo farmacoterapéutico: agonista dopaminérgico, código ATC: N04BC05

Propiedades farmacológicas

El pramipexol es un agonista de la dopamina, se une con elevada afinidad y especificidad a la sub-familia D2 de receptores de dopamina, presentando una afinidad preferente por los receptores D3; cuenta con una actividad intrínseca completa.

El pramipexol controla las deficiencias motoras de la enfermedad de Parkinson mediante estimulación de los receptores de la dopamina en el cuerpo estriado. Los estudios preclínicos mostraron que el pramipexol inhibe la síntesis, liberación y recaptura de la dopamina. El pramipexol protege a las neuronas dopaminérgicas contra la degeneración consecutiva a isquemia o a neurotoxicidad provocada por metamfetaminas.

El mecanismo de acción preciso de pramipexol Sifrol® como tratamiento del síndrome de piernas inquietas no se conoce por completo. Aún cuando la patofisiología de esta enfermedad es en su mayoría desconocida, evidencia neurofarmacológica sugiere una implicación del sistema dopaminérgico primario. Estudios con tomografía por emisión de positrones (PET por sus siglas en inglés) sugieren que una disfunción presináptica dopaminérgica moderada en el cuerpo estriado puede estar involucrada en la patogénesis del síndrome de piernas inquietas.

Los estudios in vitro, demostraron que el pramipexol protege a las neuronas de la neurotoxicidad por levodopa.

En estudios realizados en voluntarios sanos se observó una disminución de las concentraciones de prolactina, proporcional a la dosis administrada. En un estudio clínico con voluntarios sanos, donde se ajustó la dosis de SIFROL® ER más rápido de las recomendaciones (cada 3 días), hasta 4.5 mg por día, se observó un aumento de la presión arterial y frecuencia cardíaca. Tal efecto no se observó en los estudios con pacientes.

Enfermedad de Parkinson:

La eficacia de pramipexol (SIFROL® ER) se mantuvo a lo largo de los estudios clínicos controlados con una duración aproximada de 6 meses. En los últimos estudios abiertos de seguimiento con duración de más de tres años, no se observó ninguna disminución en la eficacia.

Se evaluaron la eficacia y tolerabilidad del cambio durante la noche de SIFROL® tabletas a SIFROL® ER tabletas (de liberación prolongada) a la misma dosis diaria en un estudio clínico doble ciego en pacientes con enfermedad de Parkinson en etapa temprana.

La eficacia se mantuvo en 87 de 103 pacientes que cambiaron a SIFROL® ER tabletas de liberación prolongada. Fuera de estos 87 pacientes, 82.8% no cambió su dosis, 13.8% la incremento y 3.4% la disminuyó. En la mitad de los 16 pacientes que no cumplieron los criterios para eficacia sostenida en la puntuación de la UPDRS parte II + III, el cambio desde la basal fue considerado no relevante clínicamente.

Un paciente que cambió a SIFROL® ER tabletas presentó un evento adverso relacionado con el medicamento que lo llevó a suspenderlo.

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

Después de su administración oral, el pramipexol, se absorbe rápida y completamente. La biodisponibilidad absoluta es mayor del 90%.

Tabletas (de liberación prolongada):

Las concentraciones plasmáticas máximas ocurren al cabo de 6 horas. Generalmente, los alimentos no afectan la biodisponibilidad del pramipexol. Un ligero aumento de

aproximadamente 20% las concentraciones pico y un retraso de alrededor de 2 horas en tiempo para alcanzar la concentración máxima después de una ingesta alta en grasa no se consideran clínicamente relevantes.

El pramipexol muestra una cinética lineal y una variación de niveles plasmáticos inter paciente relativamente pequeña independientemente de la forma farmacéutica.

En humanos, su unión con las proteínas plasmáticas es muy baja (< 20 %) y su volumen de distribución es extenso (400 L). En los estudios preclínicos, se detectaron altas concentraciones de pramipexol en tejido cerebral de rata (aproximadamente 8 veces más altas que las observadas a nivel plasmático).

El pramipexol se metaboliza escasamente en los seres humanos.

La principal vía de eliminación es la renal, por la cual se elimina cerca del 80% de la dosis administrada como fármaco inalterado. Aproximadamente el 90% de una dosis de pramipexol radiomarcado con C14, se elimina a través de los riñones, mientras que solo el 2% se elimina en las heces. La depuración total de pramipexol es de aproximadamente 500 ml/min, siendo la depuración renal de aproximadamente 400 ml/min. La vida media de eliminación ($t_{1/2}$), varía desde 8 horas en adultos jóvenes, hasta 12 horas en los sujetos de la tercera edad.

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

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de Marzo de 2017.