

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	SIFROL®ER 3,0 mg
<b>Forma farmacéutica:</b>	Tableta de liberación prolongada
<b>Fortaleza:</b>	3 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 1 ó 3 blísteres de OPA/AL/PVC/AL con 10 tabletas de liberación prolongada cada uno.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	BOEHRINGER INGELHEIM PROMECO S.A. DE C.V., Ciudad de México, México.
<b>Fabricante, país:</b>	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG, Ingelheim am Rhein, Alemania.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-13-007-N04
<b>Fecha de Inscripción:</b>	18 de enero de 2019
<b>Composición:</b>	

Cada tableta de liberación prolongada contiene:

Diclorhidrato de pramipexol monohidratado (eq. a 2,1 mg de pramipexol base)	3,0 mg
---	--------

**Plazo de validez:** 36 meses

**Condiciones de almacenamiento:** Almacenar por debajo de 30 °C.

### Indicaciones terapéuticas:

Antiparkinsoniano.

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 pramipexol o a cualquiera de los componentes de la fórmula.

### Precauciones:

Cuando se prescriba SIFROL® ER a pacientes con enfermedad de Parkinson con insuficiencia renal.

## 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 la titulación inicial de la dosis de SIFROL® ER. Si esto sucede, debe disminuirse la dosis de levodopa.

## Episodios de sueño repentino y somnolencia

Se ha asociado la administración de SIFROL® ER 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 aconsejarles 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 durante el tratamiento con SIFROL® ER. Asimismo, se debe considerar una reducción de la dosis o la interrupción permanente 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.

## Trastornos del control de impulsos

Se debe monitorizar regularmente el desarrollo de trastornos del control de impulsos en los pacientes. Los pacientes y cuidadores deben ser conscientes de que pueden presentarse síntomas de trastornos del control de impulsos incluyendo 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 escalonada del tratamiento.

## Síndrome de disregulación de dopamina

El síndrome de disregulación de dopamina (SDD) es un trastorno adictivo que tiene como consecuencia el uso excesivo del medicamento en algunos pacientes tratados con medicamentos dopaminérgicos, incluido de desarrollar el SDD.

## Manía y delirio

Se debe monitorizar regularmente el desarrollo de manía y delirio en los pacientes. Los pacientes y cuidadores deben ser conscientes de que pueden 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 progresiva 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.

## 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.

#### Síndrome de abstinencia a agonistas de la dopamina

Para suspender el tratamiento en los pacientes con enfermedad de Parkinson, se debe reducir gradualmente la dosis de pramipexol. 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, que pueden ser graves. Se debe informar de ello a los pacientes antes de reducir gradualmente la dosis del agonista de la dopamina y monitorizarlos periódicamente a partir de entonces. En caso de síntomas persistentes, puede ser necesario aumentar temporalmente la dosis de pramipexol.

#### Restos en las heces

Algunos pacientes han comunicado la aparición de restos en las heces que pueden parecer tabletas de liberación prolongada intactos 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.

#### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Cuando se prescriba SIFROL® ER a pacientes con enfermedad de Parkinson con insuficiencia renal.

#### 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 la titulación 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 pleurotótonos (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 SIFROL® ER 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 aconsejarles 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 durante el tratamiento con SIFROL® ER. Asimismo, se debe considerar una

reducción de la dosis o la interrupción permanente 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.

#### Trastornos del control de impulsos

Se debe monitorizar regularmente el desarrollo de trastornos del control de impulsos en los pacientes. Los pacientes y cuidadores deben ser conscientes de que pueden presentarse síntomas de trastornos del control de impulsos incluyendo 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 escalonada del tratamiento.

#### Síndrome de disregulación de dopamina

El síndrome de disregulación de dopamina (SDD) es un trastorno adictivo que tiene como consecuencia el uso excesivo del medicamento en algunos pacientes tratados con medicamentos dopaminérgicos, incluido pramipexol. Antes de iniciar el tratamiento se debe advertir a los pacientes y a sus cuidadores del posible riesgo de desarrollar el SDD.

#### Manía y delirio

Se debe monitorizar regularmente el desarrollo de manía y delirio en los pacientes. Los pacientes y cuidadores deben ser conscientes de que pueden 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 progresiva 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.

#### 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 el síndrome neuroléptico maligno.

#### Síndrome de abstinencia a agonistas de la dopamina

Para suspender el tratamiento en los pacientes con enfermedad de Parkinson, se debe reducir gradualmente la dosis de pramipexol. 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, que pueden ser graves. Se debe informar de ello a los pacientes antes de reducir gradualmente la dosis del agonista de la dopamina y monitorizarlos periódicamente a partir de entonces. En caso de síntomas persistentes, puede ser necesario aumentar temporalmente la dosis de pramipexol.

#### Restos en las heces

Algunos pacientes han comunicado la aparición de restos en las heces que pueden parecer tabletas de liberación prolongada intactos 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 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.

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 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).

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 (ver sección 4.2). 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.

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 <sup>1</sup>		

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  ingesta compulsiva <sup>1</sup>	manía	
Trastornos del sistema nervioso	somnolencia mareo discinesia	cefalea	episodios de sueño repentino  amnesia hipercinesia síncopa		
Trastornos oculares		alteraciones visuales incluyendo diplopia visión borrosa  disminución de la agudeza visual			
Trastornos cardiacos			insuficiencia cardíaca <sup>1</sup>		
Trastornos vasculares		hipotensión			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			disnea hipo		
Trastornos gastrointestinal	náuseas	estreñimiento vómitos			
Trastornos de la piel y del tejido			hipersensibilidad prurito exantema		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		fatiga edema periférico			síndrome de abstinencia de los agonistas de la dopamina, incluyendo apatía, ansiedad, depresión, fatiga, sudoración

Exploraciones complementarias		disminución de peso incluyendo pérdida de apetito	aumento de peso		
-------------------------------	--	---	-----------------	--	--

<sup>1</sup> 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.

Trastornos de la libido

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

Trastornos del control de impulsos

Los pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos, incluyendo SIFROL® ER, pueden presentar ludopatía, aumento de la libido, hipersexualidad, gasto o compra compulsiva, atracones e ingesta compulsiva.

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 recibiendo 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, ingesta compulsiva y trastorno sexual compulsivo (hipersexualidad). Los posibles factores de riesgo independientes de presentar un trastorno del control de los impulsos, incluyeron tratamientos dopaminérgicos y dosis más altas de tratamientos dopaminérgicos, edades más jóvenes ( $\leq 65$  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.

Insuficiencia cardíaca

Se ha notificado insuficiencia cardíaca en pacientes tratados con pramipexol durante los ensayos clínicos y en la experiencia postcomercialización. 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:**

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



## Forma de administración

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

## Tratamiento inicial

Las dosis deben aumentarse gradualmente, 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 titularse hasta alcanzar un efecto terapéutico máximo.

Semana	Dosis diaria (mg de base)	Dosis diaria (mg de sal)

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 1,5 mg de base (1,5 mg de sal) por día.

Los pacientes que ya estén tomando SIFROL® ER tabletas de liberación prolongada pueden cambiar 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 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). 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 1,05 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 la escalada de dosis, como durante el tratamiento de mantenimiento con SIFROL® ER, dependiendo de las reacciones de los pacientes individuales.

## Olvido de dosis

Cuando se olvida una dosis, se debe tomar SIFROL® ER tabletas de liberación prolongada dentro de las 12 horas del horario 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. La dosis de pramipexol debe disminuirse 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 en etapas de 0,26 mg de base (0,375 mg de sal) por día.

#### Insuficiencia renal

La eliminación de pramipexol depende de la función renal. Para iniciar el tratamiento, se recomiendan las siguientes pautas posológicas:

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 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 SIFROL® ER tabletas de liberación prolongada.

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 relevante.

Modo de administración: Oral.

#### **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 de la selegilina y la levodopa con el pramipexol.

##### Inhibidores/competidores de la vía de eliminación renal activa

La cimetidina redujo el aclaramiento renal del 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 sustratos o inhibidores de este mecanismo activo de eliminación renal, tales como cimetidina, amantadina, mexiletina, zidovudina, cisplatino, quinina, y procainamida pueden interactuar 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 SIFROL® ER inhibe la secreción de prolactina en el ser humano, cabe esperar una inhibición de la lactancia. No se ha estudiado la excreción de SIFROL® ER 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:**

La administración de 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.

#### **Sobredosis:**

No se dispone de experiencia clínica con 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:**

Grupo farmacoterapéutico: fármacos antiparkinsonianos, agonistas dopaminérgicos, código ATC: N04B-C05.

#### 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, liberación y 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 titulado 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 alivia los signos y síntomas de la enfermedad de Parkinson idiopática. Los ensayos clínicos controlados con placebo incluyeron aproximadamente 1.800 pacientes en estadios I-V de Hoehn y Yahr tratados con pramipexol. De ellos, aproximadamente 1.000 se encontraban en los estadios más avanzados, recibían tratamiento concomitante con levodopa y sufrían complicaciones motoras.

En la enfermedad de Parkinson inicial y avanzada, la eficacia de SIFROL® ER en los ensayos clínicos controlados se mantuvo durante aproximadamente seis meses. En ensayos de continuación abiertos, de más de tres años de duración, no se observaron indicios de disminución de la eficacia. En un ensayo clínico doble ciego controlado de 2 años de duración, el tratamiento inicial con pramipexol retrasó significativamente el comienzo de complicaciones motoras y redujo su incidencia en comparación con el tratamiento inicial con levodopa. Este retraso en las complicaciones motoras con pramipexol debe ser sopesado frente a la mayor mejoría de la función motora con levodopa (medida según el cambio medio en la puntuación UPDRS). La incidencia total de alucinaciones y somnolencia fue generalmente superior durante la fase de escalada de dosis en el grupo de pramipexol. Sin embargo, no hubo diferencia significativa durante la fase de mantenimiento. Estos puntos deben ser considerados a la hora de comenzar el tratamiento con pramipexol en pacientes con la enfermedad de Parkinson.

La seguridad y eficacia de SIFROL® 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 estudios controlados aleatorizados. Dos estudios se llevaron a cabo en pacientes con enfermedad de Parkinson inicial y el otro estudio se realizó con pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada.

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

En un estudio doble ciego controlado con placebo que incluyó un total de 517 pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada tratados concomitantemente con levodopa se demostró la superioridad de SIFROL® ER tabletas de liberación prolongada frente al placebo tras 18 semanas de tratamiento tanto en los criterios de valoración de la eficacia primarios (puntuación UPDRS Partes II+III) y en los criterios de valoración clave secundarios (periodo de inmovilidad).

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

La eficacia se mantuvo en 87 de los 103 pacientes que cambiaron a SIFROL® 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 Parte II+III, el cambio 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 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 estudio 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 administrados una vez al día y SIFROL® ER tabletas administrados 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 de la administración una vez al día de SIFROL® ER tabletas de liberación prolongada. El estado estacionario se alcanza como máximo a las 5 horas de dosificación continuada.

La administración conjunta con alimentos generalmente no afecta 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 estudios 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 comida.

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 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 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 ancianos.

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

No procede.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 31 de julio de 2020.