



SIFROL®

(dicloridrato de pramipexol)

Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.

Comprimidos 0,125 mg, 0,25 mg e 1,0 mg

Sifrol®
dicloridrato de pramipexol**APRESENTAÇÕES**

Comprimidos de 0,125 mg, 0,25 mg e 1,0 mg: embalagens com 30 comprimidos

USO ORAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

SIFROL 0,125 mg: cada comprimido contém 0,125 mg de dicloridrato de pramipexol, equivalente a 0,088 mg de pramipexol.

SIFROL 0,25 mg: cada comprimido contém 0,25 mg de dicloridrato de pramipexol, equivalente a 0,18 mg de pramipexol.

SIFROL 1 mg: cada comprimido contém 1,0 mg de dicloridrato de pramipexol, equivalente a 0,7 mg de pramipexol

Excipientes: manitol, amido, dióxido de silício, povidona e estearato de magnésio.

1. INDICAÇÕES

SIFROL é indicado para o tratamento dos sinais e sintomas da doença de Parkinson idiopática, podendo ser usado como monoterapia ou associado à levodopa. Também é indicado para o tratamento sintomático da Síndrome das Pernas Inquietas (SPI) idiopática.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudo multicêntrico (18 centros), randomizado, duplo-cego e de grupos paralelos conduzido pelo Parkinson Study Group (1997) para avaliar a eficácia e a tolerabilidade do pramipexol em pacientes com DP leve a moderada, avaliou um total de 335 pacientes cujo ingresso foi restrito a pacientes com DP idiopática que não estavam recebendo levodopa. O pramipexol foi administrado de acordo com um esquema ascendente de dose até 4,5 mg/dia. Durante a fase de titulação de dose de 7 semanas, cada paciente foi titulado para sua máxima dose tolerada da medicação do estudo. Isto foi seguido por um período de 24 semanas de terapia de manutenção. Durante a fase de manutenção de 6 meses, os mesmos permaneceram na dose máxima de pramipexol ou placebo alcançada durante a fase de titulação ascendente. A dose diária média durante o período de manutenção foi de 3,8 mg. Os pacientes foram avaliados semanalmente durante o intervalo de dose ascendente, a cada duas semanas durante os primeiros 3 meses de manutenção, e mensalmente durante os 3 últimos meses de manutenção. O parkinsonismo foi medido usando-se a UPDRS (Escala de Classificação Unificada da Doença de Parkinson). As variáveis primárias do estudo foram as alterações nos escores UPDRS parte II (Atividades da Vida Diária - ADL) e III (motor) entre o basal e o final do período de manutenção. As variáveis secundárias incluíram alterações a partir do basal nos componentes individuais da UPDRS, estadiamento de Hoehn e Yahr e número de dias até a falha do tratamento (definida como benefício insatisfatório ou progressão da doença a ponto de requerer terapia adicional, como a levodopa). Um total de 164 pacientes foi randomizado para o grupo com pramipexol e 171 para o grupo com placebo. Ao todo, 80% dos pacientes que receberam placebo e 83% daqueles tratados com pramipexol completaram o estudo. Destes últimos, 74% atingiram a dose-alvo de 4,5 mg/dia.

Eficácia e Segurança

Os escores UPDRS ADL e motor diminuíram significativamente em comparação com o basal no grupo do pramipexol ($P < 0,0001$): ADL médio de 8,2 no basal versus 6,4 no final do período de manutenção (semana 24) motor médio de 18,8 no basal versus 14,1 no final do período de manutenção. Para o placebo, os valores basais praticamente se mantiveram: ADL médio de 8,3 no basal versus 8,7 no final do período de manutenção Motor médio de 18,8 no basal versus 20,1 no final do período de manutenção. Por todo o período de manutenção, a magnitude do benefício variou de 22 a 29% para os escores de ADL e 25% a 31% para os escores motores. As diferenças emergiram na semana 3 (1,5 mg/dia) do intervalo de dose ascendente e persistiram por toda a fase de manutenção. De todos os eventos adversos relatados, apenas náusea, insônia, constipação, sonolência e alucinações visuais ocorreram, significativamente, com maior frequência nos pacientes tratados com pramipexol em comparação com aqueles que receberam placebo. Alucinações ocorreram em aproximadamente 10% dos pacientes tratados com pramipexol, porém frequentemente se resolveram com redução da dose do medicamento. A maior parte dos pacientes no grupo com pramipexol que descontinuaram o estudo devido a eventos adversos (18 pacientes) teve múltiplas razões para a descontinuação, sendo as mais comuns queixas gastrintestinais (10 pacientes), alucinações (7 pacientes) e sonolência ou fadiga (5 pacientes).

No geral, o pramipexol não foi associado com alterações significativas na pressão arterial, pulso, ECG ou quaisquer testes hematológicos ou de bioquímica sérica.¹

Em outro ensaio clínico conduzido por Pinter e cols, (1999) de Fase II, prospectivo, duplo-cego, controlado com placebo, randomizado e multicêntrico para comparar a eficácia e a tolerabilidade do pramipexol como medicamento adicional (*add on*). Para isso, 78 pacientes de ambos os sexos com doença de Parkinson avançada e complicações do tratamento, tais como flutuações motoras, foi incluído no estudo e alocado para tratamento, adicionado a uma medicação antiparkinsoniana estabilizada, com pramipexol (n=34) versus placebo (n=44). Na randomização houve uma estratificação em quatro grupos de acordo com uma dose diária de levodopa alta (> 600 mg) ou baixa (≤ 600 mg) e com ou sem outra medicação antiparkinsoniana. As doses diárias da medicação do estudo foram ajustadas individualmente durante um intervalo de titulação de dose de 7 semanas, com as doses sendo incrementadas semanalmente de 0,2 mg até 5,0 mg/dia, seguido por um período de manutenção de 4 semanas. O desfecho primário foi a alteração no escore UPDRS total no final do intervalo de manutenção comparado com o basal. Os desfechos secundários foram as alterações no final do intervalo de manutenção em comparação com o basal nos subescores UPDRS (partes I (atividade mental, comportamento e humor), II (atividades da vida diária [ADL]), III (exame motor) e IV (complicações da terapia), na escala Schwab e England, na escala de discinesia na doença de Parkinson, no diário dos pacientes e na avaliação clínica global. A segurança e a tolerabilidade foram avaliadas com base em exames neurológicos, medições de pressão arterial e frequência de pulso, ECG, investigações laboratoriais de rotina e eventos adversos. Houve uma melhora significativa no grupo do pramipexol nos escores UPDRS total e subescores partes II, III e IV. O escore UPDRS total diminuiu em 37,3% com o pramipexol em comparação com 12,2% com o placebo ($P<0,001$), representando uma redução de 20,1%. Para o escore UPDRS total, uma diferença significativa entre o tratamento e o placebo foi alcançada já na semana 1 e manteve-se até o final do período de tratamento. Uma melhora no estadiamento de Hoehn e Yahr foi observada em 6 pacientes (18%) no grupo do pramipexol comparado com 12 pacientes (27%) no grupo do placebo. Uma deterioração foi registrada em 2 pacientes (6%) em tratamento com pramipexol e em 4 pacientes (9%) no grupo do placebo. Nos demais pacientes, as avaliações no basal e no final da fase de manutenção foram similares. Com base nos resultados obtidos na escala Schwab e England, foi evidente que o tratamento com pramipexol foi superior em comparação com o placebo; melhora no período “on” em 52% dos pacientes versus 18%; no período “off” em 54% dos pacientes versus 27%. Nenhum efeito significativo sobre discinesias foi observado em função da administração de pramipexol. Os pacientes que receberam pramipexol relataram uma redução geral nos períodos “off” de 12% - resultando em mais 1,7 hora de tempo “on” por dia – em comparação com um aumento em períodos “off” de 2% com o placebo. O pramipexol mostrou um baixo perfil de efeitos colaterais e foi bem tolerado. Fadiga (29,4%), discinesia (14,7%), agitação e sonhos vívidos (ambos 11,8%) foram os eventos adversos mais proeminentes com o tratamento com pramipexol (versus 4,5%, 4,5%, 6,8% e 0% com o placebo, respectivamente).²

Doença de Parkinson

A eficácia de SIFROL manteve-se por todo o período de duração dos estudos clínicos controlados, que foi de aproximadamente 6 meses. Em estudos abertos, em andamento, iniciados há mais de 3 anos, não se verificaram sinais de diminuição da eficácia.

Síndrome das Pernas Inquietas

A eficácia de SIFROL foi avaliada em 4 estudos controlados com placebo em aproximadamente 1.000 pacientes com Síndrome das Pernas Inquietas (SPI) de moderada à muito grave. A eficácia foi demonstrada em estudos controlados em pacientes tratados por até 12 semanas e sustentou-se por um período de 9 meses. A eficácia de SIFROL foi mantida durante estudos abertos com duração superior a 1 ano.³ Em um estudo clínico controlado por placebo de 26 semanas, a eficácia do pramipexol foi confirmada em pacientes com SPI de moderada à severa.

- 1- Shannon KM, Bennett JP, Friedman JH. Efficacy of pramipexole, a novel dopamine agonist, as monotherapy in mild to moderate Parkinson's disease. *Neurology* 1997; 49 (3): 724-728.
- 2- Pinter MM, Pogarell O, Oertel WH. Efficacy, safety and tolerance of non-ergoline dopamine agonist pramipexole in the treatment of advanced Parkinson's disease: double blind, placebo controlled, randomized, multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66 (4): 436-441.
- 3- Oertel W, Schindler T, Reess J, Koester J. A randomised, double-blind, placebo controlled dose titration trial with 0.125 - 0.75 mg pramipexole (Sifrol) orally to investigate the safety and efficacy in out-patients with idiopathic Restless Legs Syndrome for 6 weeks followed by 46 weeks. 17 June 2005

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

SIFROL contém pramipexol, um agonista da dopamina que se liga com alta seletividade e especificidade aos receptores da subfamília D2 da dopamina, tem afinidade preferencial pelos receptores D3 e apresenta atividade intrínseca completa. SIFROL alivia as disfunções motoras do parkinsoniano por meio de estimulação dos receptores de dopamina no corpo estriado. Estudos em animais demonstraram que o pramipexol inibe a síntese, a liberação e o *turnover* da dopamina. O pramipexol protege os neurônios dopaminérgicos da degeneração devida à isquemia ou à neurotoxicidade induzida por metanfetamina.

O preciso mecanismo de ação de SIFROL para o tratamento da Síndrome das Pernas Inquietas não é conhecido. Embora a fisiopatologia da Síndrome das Pernas Inquietas seja em sua maior parte desconhecida, a evidência neurofarmacológica sugere a participação primária do sistema dopaminérgico. Os estudos tomográficos de emissão de positron (PET) sugerem que uma disfunção leve pré-sináptica estriatal deve estar envolvida na patogênese da Síndrome das Pernas Inquietas.

Estudos *in vitro* demonstraram que o pramipexol protege os neurônios da neurotoxicidade da levodopa.

Observou-se diminuição dose-dependente da concentração sérica de prolactina em humanos. Em um estudo clínico com controles (voluntários sadios) onde a titulação da dose foi feita em tempo menor do que o preconizado normalmente, se empregando comprimidos de liberação prolongada de SIFROL (a cada 3 dias) até 4,5 mg/dia, observou-se aumentos na pressão arterial e frequência cardíaca. Esse efeito, contudo, não foi observado em estudos com pacientes.

Farmacocinética

O pramipexol é absorvido rápida e completamente após administração oral. A biodisponibilidade absoluta do pramipexol é superior a 90% e a concentração plasmática máxima ocorre entre 1 e 3 horas. A ingestão de alimentos reduz a taxa de absorção, mas não a absorção em toda a sua extensão.

O pramipexol apresenta cinética linear e variação relativamente pequena entre os níveis plasmáticos individuais. Em humanos, o pramipexol apresenta baixo índice de ligação às proteínas plasmáticas (<20%) e grande volume de distribuição (400 l). Observaram-se altas concentrações em tecido cerebral de ratos (aproximadamente 8 vezes a concentração plasmática).

No homem, o pramipexol é pouco metabolizado. A excreção renal do pramipexol não metabolizado é a principal via de eliminação (cerca de 80% da dose). Aproximadamente 90% da dose marcada com ¹⁴C é excretada através dos rins, enquanto menos de 2% são eliminados nas fezes.

A depuração total do pramipexol é de aproximadamente 500 ml/min e a depuração renal é de aproximadamente 400 ml/min. A meia vida de eliminação ($t_{1/2}$) varia de 8 horas nos jovens a 12 horas nos idosos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Pacientes com hipersensibilidade ao pramipexol ou aos excipientes da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Ao prescrever SIFROL para pacientes com disfunção renal, sugere-se redução da dose de acordo com o item Posologia.

Deve-se ter cautela nos casos de doença cardiovascular grave. Recomenda-se monitorar a pressão sanguínea, especialmente no início do tratamento, devido ao risco geral de hipotensão postural associada ao tratamento dopaminérgico.

Os pacientes e seus médicos devem estar cientes e atentos à possibilidade de aparecimento de comportamentos anormais (refletindo sintomas de transtornos do controle de impulsos e compulsões), como por exemplo compulsão alimentar, por compras, hipersexualidade e jogo patológico ou compulsivo. Tais efeitos têm sido relatados em pacientes tratados com medicamentos com ação dopaminérgica. Nestes casos, deve-se considerar a redução gradativa da dose ou mesmo a descontinuação.

Os pacientes devem ser monitorados regularmente para o controle do desenvolvimento de mania e delírio. Pacientes e cuidadores devem ser alertados que mania e delírio podem ocorrer em pacientes tratados com pramipexol. A redução de dose ou a descontinuação gradual devem ser consideradas se tais sintomas se desenvolverem.

Observaram-se alterações patológicas (degeneração e perda de células fotorreceptoras) na retina de ratos albinos num estudo de carcinogenicidade de 2 anos. A avaliação das retinas de camundongos albinos, ratos não-albinos, macacos e cobaias não revelou alterações similares. Ainda não se estabeleceu a relevância deste efeito potencial em humanos,

porém não se pode negligenciá-lo, porque pode envolver o bloqueio de um mecanismo que ocorre em todos os vertebrados (descamação do disco).

Estudos epidemiológicos demonstraram que pacientes com doença de Parkinson têm maior risco (aproximadamente 2 a 6 vezes maior) de desenvolver melanoma do que a população em geral. No entanto, ainda não foi esclarecido se este aumento no risco é devido à doença de Parkinson ou outros fatores, como os medicamentos utilizados no seu tratamento. Por estas razões, aconselha-se que pacientes e médicos monitorem a ocorrência de melanoma ao utilizarem pramipexol ou outras drogas dopaminérgicas.

Doença de Parkinson: relataram-se sintomas sugestivos de uma síndrome maligna dos neurolépticos após a interrupção abrupta do tratamento dopaminérgico.

Aumento da SPI: os relatos na literatura indicam que o tratamento da SPI com medicação dopaminérgica pode resultar em aumento da síndrome, que se refere ao início precoce dos sintomas à noite (ou mesmo à tarde), nos sintomas propriamente ditos, e da propagação dos mesmos a outras extremidades. O aumento foi especificamente investigado em um ensaio clínico controlado de 26 semanas. A análise de Kaplan-Meier do tempo de aumento não demonstrou nenhuma diferença significativa entre o pramipexol (N = 152) e placebo (N = 149).

Alucinações e confusão são reações adversas conhecidas do tratamento com agonistas da dopamina e com levodopa em pacientes com a doença de Parkinson. As alucinações são mais frequentes nos pacientes com doença de Parkinson: em estágio avançado da doença, que recebem tratamento de SIFROL em associação com levodopa, do que nos pacientes com doença de Parkinson que estiverem recebendo a droga isolada no estágio inicial da doença. No programa de desenvolvimento clínico da SPI, foi relatado um caso de alucinação. Os pacientes devem ser advertidos de que alucinações (principalmente visuais) podem ocorrer, e que este fato pode prejudicar a habilidade de dirigir.

Os pacientes devem ser advertidos sobre os potenciais efeitos sedativos associados ao SIFROL, incluindo sonolência e a possibilidade de manifestação súbita de sono (hipersonia não orgânica) durante a realização das atividades diárias. Considerando que sonolência é um evento adverso frequente com consequências potencialmente sérias, os pacientes não devem dirigir carros ou operar qualquer outra máquina complexa até que tenham experiência suficiente com SIFROL para estimar se ocorre prejuízo no desempenho mental e/ou motor. Os pacientes devem ser aconselhados a não dirigir ou participar de atividades potencialmente perigosas se ocorrer aumento de sonolência ou de episódios de sono súbito durante as atividades diárias (por exemplo, durante conversas, refeições, etc.), em qualquer momento do tratamento, e devem consultar o médico.

Estudos de toxicidade de doses repetidas demonstraram que o pramipexol exerce efeitos funcionais, principalmente envolvendo o SNC e, em ratos, o sistema reprodutor das fêmeas, provavelmente devido à exacerbação dos seus efeitos farmacodinâmicos.

Investigaram-se os efeitos potenciais do pramipexol na função reprodutiva de ratos e coelhos. O pramipexol não foi teratogênico em ratos e coelhos, mas em ratos, doses tóxicas à mãe foram embriotóxicas.

Devido ao efeito indutor de hipoprolactinemia e ao fato da prolactina exercer um papel importante na função reprodutiva de ratas, os efeitos do pramipexol na gravidez e na fertilidade da fêmea não foram totalmente elucidados.

Um atraso no desenvolvimento sexual (ou seja, separação prepucial e abertura do canal vaginal) foi observado em ratos. A relevância em humanos é desconhecida.

O pramipexol não foi genotóxico. Em estudo de carcinogenicidade, ratos machos desenvolveram hiperplasia das células de Leydig e adenomas que podem ser explicados pela ação inibitória do pramipexol sobre a prolactina. Este fato não é clinicamente relevante em humanos. O mesmo estudo também demonstrou que doses de 2 mg/kg ou mais (sob a forma salina) associam-se com degeneração da retina de ratos albinos. O mesmo efeito não ocorreu em ratos não-albinos, nem em camundongos albinos de um estudo da carcinogenicidade de 2 anos, nem em outras espécies estudadas.

Fertilidade, gravidez e lactação

Ainda não se investigaram os efeitos na gravidez e lactação em humanos. SIFROL somente deve ser usado durante a gravidez se os benefícios potenciais justificarem os riscos potenciais ao feto.

A excreção do SIFROL no leite de lactantes ainda não foi estudada. Em ratas, a concentração da droga foi maior no leite materno do que no plasma. O tratamento com SIFROL inibe a secreção da prolactina em humanos, portanto espera-se que ocorra inibição da lactação. Consequentemente, SIFROL não deve ser utilizado durante a amamentação.

Os efeitos na fertilidade humana ainda não foram estudados. Estudos em animais não indicaram efeitos prejudiciais diretos ou indiretos na fertilidade masculina.

SIFROL está classificado na categoria de risco C na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Verifica-se no homem que o pramipexol apresenta baixos índices de ligação a proteínas plasmáticas (<20%) e de biotransformação. Portanto, é improvável que ocorram interações com outros medicamentos que afetem a ligação com proteínas plasmáticas ou sejam eliminados por biotransformação.

Medicamentos que inibem a secreção ativa dos túbulos renais de drogas de pH básico (catiônicas), tais como cimetidina, ou drogas que sejam eliminadas por meio da secreção ativa dos túbulos renais podem interagir com SIFROL, resultando na redução da depuração de um dos medicamentos ou de ambos. No caso de tratamento concomitante com essa classe de medicamentos (inclusive amantadina), deve-se ter cautela com os sinais de hiperestimulação dopaminérgica, tais como discinesia, agitação ou alucinações. Em tais casos, é necessária a redução da dose.

A selegilina e a levodopa não influenciam a farmacocinética do pramipexol. A extensão total da absorção ou eliminação da levodopa não é alterada pelo pramipexol. Ainda não se avaliou a interação com anticolinérgicos e amantadina. Como os anticolinérgicos são eliminados principalmente através do metabolismo hepático, as interações farmacocinéticas com pramipexol são praticamente improváveis. É possível haver interação com amantadina por terem a mesma via de excreção renal.

Durante o aumento da dose de SIFROL em pacientes com doença de Parkinson, recomenda-se diminuir a dose de levodopa e manter a dose de outros medicamentos antiparkinsonianos.

Devido aos possíveis efeitos aditivos, recomenda-se cautela quando os pacientes estiverem tomando, juntamente com o SIFROL, qualquer outro medicamento sedativo ou álcool e medicamentos que aumentem os níveis plasmáticos de pramipexol (por exemplo cimetidina).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Manter em temperatura ambiente (15 °C a 30 °C), protegido da luz e da umidade. O prazo de validade de SIFROL é de 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

O comprimido de SIFROL é branco, redondo, achatado e com bordas cortadas na diagonal; um lado é marcado com o símbolo **P6** (0,125 mg), **P7** (0,25 mg) ou **P9** (1 mg) e o outro com o símbolo da Boehringer Ingelheim.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Os comprimidos devem ser ingeridos por via oral com água, com ou sem alimentos.

Doença de Parkinson

A dose diária total deve ser dividida em três tomadas diárias.

- Tratamento inicial:** a posologia deve ser aumentada gradualmente a partir de uma dose inicial de 0,375 mg/dia, subdividida em três doses diárias, e deve ser aumentada a cada 5 a 7 dias. Desde que o paciente não apresente reações adversas, a dose deve ser aumentada até que se atinja o máximo efeito terapêutico.

Esquema posológico ascendente de SIFROL		
Semana	Posologia	Dose diária total
1	0,125 mg - 3 x ao dia	0,375 mg

SIFROL PROFISSIONAL

2	0,25 mg - 3 x ao dia	0,75 mg
3	0,5 mg - 3 x ao dia	1,50 mg

Se houver necessidade de aumento da dose, acrescentar semanalmente 0,75 mg à dose diária até atingir a dose máxima de 4,5 mg/dia.

• **Tratamento de manutenção:** a dose individual deve situar-se entre 0,375 mg/dia e a dose máxima de 4,5 mg/dia. Nos três estudos clínicos, tanto no estágio inicial como no estágio avançado da doença, observou-se durante o aumento da dose que a eficácia terapêutica se iniciou a partir de doses diárias de 1,5 mg. Este fato não exclui que doses maiores que 1,5 mg/dia possam propiciar um benefício terapêutico adicional em alguns pacientes. Isto se aplica principalmente a pacientes no estágio avançado da doença, nos quais se pretenda reduzir a dose da levodopa.

• **Descontinuação do tratamento:** deve-se diminuir a dose em 0,75 mg por dia até que a dose diária atinja 0,75 mg. Depois disso, a dose deve ser reduzida em 0,375 mg por dia.

• **Pacientes em tratamento com levodopa:** recomenda-se redução da dose de levodopa tanto durante o aumento da dose de SIFROL como no tratamento de manutenção subsequente, a fim de evitar hiperestimulação dopaminérgica.

• **Pacientes com disfunção renal:** a eliminação do pramipexol depende da função renal. Recomenda-se a seguinte posologia durante o tratamento inicial:

- Pacientes com depuração de creatinina acima de 50 ml/min: não há necessidade de redução da dose diária ou freqüência da dose
- Pacientes com depuração de creatinina entre 20 e 50 ml/min: a dose diária inicial de SIFROL deve ser administrada em 2 tomadas, iniciando-se com doses de 0,125 mg 2x ao dia (0,25 mg/dia). A dose máxima diária de 2,25 mg de SIFROL não deve ser excedida
- Pacientes com depuração de creatinina menor que 20 ml/min: a dose diária de SIFROL deve ser administrada em dose única, iniciando-se com doses de 0,125 mg/dia. A dose máxima diária de 1,5 mg de SIFROL não deve ser excedida

Se a função renal diminuir durante o tratamento de manutenção, reduzir a dose diária de SIFROL na mesma proporção da diminuição da depuração da creatinina; por exemplo, se ocorrer diminuição de 30% da depuração da creatinina, reduzir 30% da dose diária de SIFROL. A dose diária pode ser administrada em 2 tomadas diárias se a depuração de creatinina estiver entre 20 e 50 ml/min e em dose única se a depuração de creatinina estiver menor que 20 ml/min.

• **Pacientes com disfunção hepática:** não se considera necessário reduzir a dose.

Síndrome das Pernas Inquietas

A dose inicial recomendada de SIFROL é 0,125 mg uma vez ao dia, 2 a 3 horas antes de dormir. Para pacientes com sintomatologia adicional a dose deve ser aumentada ou ajustada a cada 4-7 dias, no máximo de 0,75 mg por dia de acordo com a tabela abaixo:

Esquema posológico ascendente de SIFROL	
Etapa de titulação	Dose diária (única) da noite
1	0,125 mg
2 (se necessário)	0,25 mg
3 (se necessário)	0,50 mg
4 (se necessário)	0,75 mg

• **Descontinuação do tratamento:** SIFROL pode ser descontinuado sem redução gradativa da dose. Em um estudo clínico controlado por placebo, de 26 semanas, o retorno dos sintomas da SPI (piora da gravidade dos sintomas comparado ao normal) foi observado em 10% dos pacientes (14 em 135) após a interrupção abrupta do pramipexol. Este efeito foi similar em todas as doses.

• **Pacientes com disfunção renal:** a eliminação de SIFROL é dependente da função renal e está intimamente relacionada à depuração de creatinina. Pacientes com depuração de creatinina acima de 20 ml/min não necessitam de redução da

dose diária, baseado em estudos farmacocinéticos em pacientes com disfunção renal. O uso de SIFROL em pacientes portadores de SPI com disfunção renal não foi estudado.

- **Pacientes com disfunção hepática:** não há necessidade de redução da dose, já que aproximadamente 90% da droga absorvida é excretada através dos rins.

A segurança e eficácia de SIFROL não foram estabelecidas em crianças e adolescentes até 18 anos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os seguintes eventos adversos foram listados durante o uso de SIFROL:

Doença de Parkinson:

- Reações muito comuns (>1/10): tontura, discinesia, sonolência, náusea.
- Reações comuns (>1/100 e <1/10): comportamentos anormais (refletindo sintomas de transtornos do controle dos impulsos e comportamento compulsivo), sonhos anormais, confusão, alucinações, insônia, cefaleia, distúrbios visuais incluindo diplopia, visão embaçada e acuidade visual reduzida, hipotensão, constipação, vômito, fadiga, edema periférico, perda de peso com perda de apetite.
- Reações incomuns (>1/1.000 e <1/100): pneumonia, compulsão por compras, amnésia, delírio, hipersexualidade, aumento ou diminuição da libido, paranoia, jogo patológico, inquietação hipercinesia, início repentino do sono, síncope, dispneia, soluços, prurido, erupção cutânea (*rash*), hipersensibilidade à droga, aumento de peso.
- Reação rara: (>1/10000 e <1/1000): mania
- Reações com frequência desconhecida: secreção inadequada do hormônio antidiurético, compulsão alimentar, hiperfagia, falência cardíaca.

Síndrome das Pernas Inquietas:

- Reação muito comum (>1/10): náusea.
- Reações comuns (>1/100 e <1/10): sonhos anormais, insônia, tontura, cefaleia, sonolência, constipação, vômito, fadiga.
- Reações incomuns (>1/1.000 e <1/100): confusão, alucinações, aumento ou diminuição da libido, inquietação, discinesia, início repentino do sono, síncope, distúrbios visuais incluindo diplopia, visão embaçada e acuidade visual reduzida, hipotensão, dispneia, soluços, prurido, erupção cutânea (*rash*), hipersensibilidade à droga, edema periférico, perda de peso com perda de apetite, aumento de peso.
- Reações com frequência desconhecida: pneumonia, secreção inadequada do hormônio antidiurético, comportamentos anormais (refletindo sintomas de transtornos do controle dos impulsos e comportamento compulsivo), compulsão alimentar, por compras, mania, delírio, hiperfagia, hipersexualidade, paranoia, jogo patológico, amnésia, hipercinesia, falência cardíaca.

A incidência de hipotensão em comparação com placebo em pacientes sob tratamento com SIFROL não aumentou. Contudo, em alguns pacientes, pode ocorrer hipotensão no início do tratamento, principalmente quando o aumento da dose de SIFROL é muito rápido. SIFROL pode estar associado com distúrbios da libido (aumento ou diminuição).

Os pacientes tratados com SIFROL relataram a ocorrência de sono súbito durante a realização das atividades diárias, incluindo operação de veículos automotores, algumas vezes ocasionando acidentes. Principalmente em pacientes tomando doses acima de 1,5 mg/dia de dicloridrato de pramipexol, há alguns relatos de episódios de sono sem sinais de alerta, como sonolência, a qual de acordo com o conhecimento atual sobre a fisiologia do sono, sempre o precede. Não se evidenciou uma relação com a duração do tratamento. Alguns pacientes estavam recebendo outros medicamentos com propriedades potencialmente sedativas. Na maioria dos casos dos quais se obtiveram informações, os episódios não se repetiram após a redução da dose ou a interrupção do tratamento.

Pacientes com doença de Parkinson tratados com drogas dopaminérgicas, incluindo SIFROL, especialmente em altas doses, têm relatado sinais de jogo patológico, libido aumentada e hipersexualidade, geralmente reversível com a redução da dose ou descontinuação do tratamento.

Foram relatados casos de falência cardíaca em estudos clínicos e experiência pós-marketing com pacientes sob o uso de pramipexol. Em um estudo farmacoepidemiológico o uso de pramipexol foi associado a um aumento do risco de

falência cardíaca comparado ao não uso de pramipexol. Uma relação causal entre pramipexol e falência cardíaca ainda não foi demonstrada.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária- NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não há experiência clínica de casos de superdose.

Sintomas: espera-se que ocorram os eventos adversos relacionados ao perfil farmacodinâmico dos agonistas dopaminérgicos, tais como náuseas, vômito, hipercinesia, alucinações, agitação e hipotensão.

Tratamento: não se conhece nenhum antídoto para a superdose de um agonista da dopamina. Se houver sinais de estimulação do sistema nervoso central, pode ser indicada a administração de um agente neuroléptico. O tratamento da superdose pode requerer medidas de suporte geral, incluindo lavagem gástrica, reposição intravenosa e monitorização eletrocardiográfica. Não se demonstrou que a hemodiálise seja útil nesses casos.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

MS – 1.0367.0107

Farm. Resp.: Dímitra Apostolopoulou – CRF-SP 08828

Importado e embalado por:

Boehringer Ingelheim do Brasil Quím. e Farm. Ltda.

Rod. Régis Bittencourt, km 286

Itapecerica da Serra – SP

CNPJ 60.831.658/0021-10

Indústria Brasileira

Fabricado por:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG

Ingelheim am Rhein – Alemanha

SAC 0800 701 6633

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

Esta bulha foi aprovada pela ANVISA em 25/04/2014



20120725

C14-00

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
11/04/2013	0276378/13-8	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	11/04/2013	0276378/13-8	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	11/04/2013	Envio inicial do texto de bula em cumprimento ao Guia de submissão eletrônica de bula.	VPS	Comprimidos 0,125mg ; 0,25mg e 1,0mg
25/04/2014	0315240/14-5	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração do Texto de Bula – RDC 60/12	25/04/2014	0315240/14-5	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração do Texto de Bula – RDC 60/12	25/04/2014	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Comprimidos 0,125mg ; 0,25mg e 1,0mg

SIFROL® ER

(dicloridrato de pramipexol)

Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.

Comprimidos de liberação prolongada 0,375 mg, 0,75 mg,
1,5 mg e 3,0 mg

Sifrol® ER
dicloridrato de pramipexol

APRESENTAÇÕES

Comprimidos de 3 mg: embalagens com 30 comprimidos de liberação prolongada

Comprimidos de 0,375 mg, 0,75 mg e 1,5 mg: embalagens com 10 e 30 comprimidos de liberação prolongada

USO ORAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

SIFROL ER 0,375 mg: cada comprimido contém 0,375 mg de dicloridrato de pramipexol, equivalente a 0,26 mg de pramipexol.

SIFROL ER 0,75 mg: cada comprimido contém 0,75 mg de dicloridrato de pramipexol, equivalente a 0,52 mg de pramipexol.

SIFROL ER 1,5 mg: cada comprimido contém 1,5 mg de dicloridrato de pramipexol, equivalentes a 1,05 mg de pramipexol.

SIFROL ER 3 mg: cada comprimido contém 3 mg de dicloridrato de pramipexol, equivalentes a 2,1 mg de pramipexol.

Excipientes: hipromelose, amido de milho, carbômer, dióxido de silício e estearato de magnésio.

1. INDICAÇÕES

SIFROL ER é indicado para o tratamento dos sinais e sintomas da doença de Parkinson idiopática, podendo se usado como monoterapia (sem levodopa) ou associado à levodopa.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em 3 estudos duplos-cegos, randomizados, multicêntricos e controlados por placebo, na avaliação da eficácia e segurança do pramipexol em comprimidos de liberação prolongada (ER) uma vez ao dia e de liberação imediata (IR) 3 vezes ao dia, em doses tituladas e depois em doses fixas, Shapira e cols¹ concluíram que dos 507 pacientes elegíveis ao tratamento, a eficácia do comprimido de liberação prolongada foi comparável e descritivamente demonstrada já na semana 33 do estudo, em doses diárias equivalentes ao comprimido de liberação imediata, e em relação à segurança, a apresentou menores índices de efeitos colaterais (54,9%) comparado ao placebo (55,6%) e ao pramipexol de liberação imediata (64%).

Poewe e cols² demonstraram também resultados semelhantes em termos de eficácia e segurança em relação a ambos os comprimidos de pramipexol (IR e ER), com resultados discretamente inferiores ao placebo em relação à incidência de eventos adversos. A conclusão desses autores foi de não inferioridade em relação às apresentações, tanto em termos de eficácia quanto à tolerabilidade.

Dansirikul e cols³ analisaram o comportamento sob a ótica da farmacocinética entre os comprimidos ER e IR de pramipexol. Baseando-se em 699 pacientes, predominantemente caucasianos e em dois modelos compartimentais de absorção de pramipexol, concluíram após 2 anos e 9 meses de estudo que os parâmetros farmacocinéticos de pramipexol de liberação imediata tomado 3 vezes ao dia é comparável ao de liberação prolongada em dose única diária, com melhor tolerabilidade e semelhante eficácia.

Doença de Parkinson

Lilienthal e cols⁴ constataram que a eficácia de pramipexol manteve-se por todo o período de duração dos estudos clínicos controlados, que foi de aproximadamente 6 meses. Em estudos abertos, em andamento, iniciados há mais de 3 anos, não se verificaram sinais de diminuição da eficácia.

A eficácia e a tolerabilidade da troca noturna do comprimido de liberação imediata para o comprimido de liberação prolongada na mesma dose diária foi avaliada em um estudo clínico duplo-cego por Debove-Debieuvre e cols⁵ em pacientes com doença de Parkinson precoce. A troca de terapia foi considerada bem sucedida quando os pacientes não apresentaram piora da pontuação UPDRS partes II + III em mais de 15% da linha de base e quando não houve relato de eventos adversos levando à descontinuação. Dos 103 pacientes randomizados para pramipexol ER comprimidos de liberação prolongada, 87 foram bem sucedidos na troca após uma possível dose de adaptação; 72 de 87 não alteraram a dose.

Principais referências bibliográficas:

1. Schapira A, Barone P, Hauser RA, Mizuno Y, Poewe W, Rascol O, Busse M, Juhel N, Pramipexole ER Studies Group. Efficacy and safety of pramipexole extended-release for advanced Parkinson's disease. 13th Int Cong of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Paris, 7 - 11 Jun 2009. Mov Disord 24 (Suppl 1), S277 - S278, Abstr We-199 (2009)
2. Poewe W, Barone P, Hauser RA, Mizuno Y, Rascol O, Schapira A, Haaksma M, Juhel N, Pramipexole ER Studies Group. Pramipexole extended-release is effective in early Parkinson's disease. 13th Int Cong of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Paris, 7 - 11 Jun 2009. Mov Disord 24 (Suppl 1), S273, Abstr We-185 (2009)
3. Dansirikul C, Staab A, Salin L, Haertter S, Lehr T. Population pharmacokinetic analysis of pramipexole extended-release formulation in Parkinson's disease (PD) patients. PAGE 2009, 18th Mtg of the Population Approach Group, St. Petersburg, 23 - 26 Jun 2009 (Poster)
4. Lileenthal J, Seiler KU. An open, uncontrolled, multicentre study to assess the effects, safety and tolerability of SND 919 in advanced Parkinson's disease (follow-up study of study no. 838.003 in Switzerland, Austria, Germany; study no. 838.008 in Denmark; study no. 838.005 in New Zealand)
5. Debove-Debieuvre C, Rascol O, Sohr M. A double-blind, double-dummy, randomized, parallel groups study to assess the Efficacy, Safety and Tolerability of switching patients with early Parkinson's disease (PD) from Pramipexole IR to Pramipexole ER or Pramipexole IR.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

SIFROL ER contém pramipexol, um agonista da dopamina que se liga com alta seletividade e especificidade aos receptores da subfamília D2 da dopamina, tem afinidade preferencial pelos receptores D3 e apresenta atividade intrínseca completa.

SIFROL ER alivia as disfunções motoras do parkinsoniano por meio de estimulação dos receptores de dopamina no corpo estriado. Estudos em animais demonstraram que o pramipexol inibe a síntese, a liberação e o *turnover* da dopamina. O pramipexol protege os neurônios dopaminérgicos da degeneração devida à isquemia ou à neurotoxicidade induzida por metanfetamina.

Estudos *in vitro* demonstraram que o pramipexol protege os neurônios da neurotoxicidade da levodopa.

Observou-se diminuição dose-dependente da concentração sérica de prolactina em humanos. Em um estudo clínico com controles (voluntários sadios) onde a titulação da dose foi feita em tempo menor do que o preconizado normalmente, se empregando comprimidos de liberação prolongada de SIFROL (a cada 3 dias) até 4,5 mg/dia, observou-se aumentos na pressão arterial e frequência cardíaca. Esse efeito, contudo, não foi observado em estudos com pacientes.

Farmacocinética

O pramipexol é absorvido rápida e completamente após administração oral. A biodisponibilidade absoluta do pramipexol é superior a 90% e a concentração plasmática máxima ocorre em cerca de 6 horas. Geralmente, os alimentos não afetam a biodisponibilidade do pramipexol. Um ligeiro aumento de cerca de 20% no pico de concentração e um atraso de cerca de 2 horas no tempo para atingir um pico de concentração após a refeição alta gordura, não são consideradas clinicamente relevantes.

O pramipexol apresenta cinética linear e variação relativamente pequena entre os níveis plasmáticos individuais, independentemente da forma farmacêutica. Em humanos, o pramipexol apresenta baixo índice de ligação às proteínas plasmáticas (<20%) e grande volume de distribuição (400 l). Observaram-se altas concentrações em tecido cerebral de ratos (aproximadamente 8 vezes a concentração plasmática).

No homem, o pramipexol é pouco metabolizado. A excreção renal do pramipexol não metabolizado é a principal via de eliminação (cerca de 80% da dose). Aproximadamente 90% da dose marcada com ¹⁴C é excretada através dos rins, enquanto menos de 2% são eliminados nas fezes.

A depuração total do pramipexol é de aproximadamente 500 ml/min e a depuração renal é de aproximadamente 400 ml/min. A meia vida de eliminação ($t_{1/2}$) varia de 8 horas nos jovens a 12 horas nos idosos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Pacientes com hipersensibilidade ao pramipexol ou aos excipientes da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Ao se prescrever SIFROL ER para pacientes com disfunção renal, sugere-se redução da dose de acordo com o item Posologia.

Deve-se ter cautela nos casos de doença cardiovascular grave. Recomenda-se monitorar a pressão sanguínea, especialmente no início do tratamento, devido ao risco geral de hipotensão postural associada ao tratamento dopaminérgico.

Os pacientes e seus médicos devem estar cientes e atentos à possibilidade de aparecimento de comportamentos anormais (refletindo sintomas de transtornos do controle de impulsos e compulsões), como, por exemplo, compulsão alimentar, por compras, hipersexualidade e jogo patológico ou compulsivo. Tais efeitos têm sido relatados em pacientes tratados com medicamentos com ação dopaminérgica. Nestes casos, deve-se considerar a redução gradativa da dose ou mesmo a descontinuação.

Os pacientes devem ser monitorados regularmente para o controle do desenvolvimento de mania e delírio. Pacientes e cuidadores devem ser alertados que mania e delírio podem ocorrer em pacientes tratados com pramipexol. A redução de dose ou a descontinuação gradual devem ser consideradas se tais sintomas se desenvolverem.

Observaram-se alterações patológicas (degeneração e perda de células fotorreceptoras) na retina de ratos albinos num estudo de carcinogenicidade de 2 anos. A avaliação das retinas de camundongos albinos, ratos não-albinos, macacos e cobaias não revelou alterações similares. Ainda não se estabeleceu a relevância deste efeito potencial em humanos, porém não se pode negligenciá-lo, porque pode envolver o bloqueio de um mecanismo que ocorre em todos os vertebrados (descamação do disco).

Estudos epidemiológicos demonstraram que pacientes com doença de Parkinson têm maior risco (aproximadamente 2 a 6 vezes maior) de desenvolver melanoma do que a população em geral. No entanto, ainda não foi esclarecido se este aumento no risco é devido à doença de Parkinson ou outros fatores, como os medicamentos utilizados no seu tratamento. Por estas razões, aconselha-se que pacientes e médicos monitorem a ocorrência de melanoma ao utilizarem pramipexol ou outras drogas dopaminérgicas.

Relataram-se sintomas sugestivos de uma síndrome neuroléptica maligna maligna após a interrupção abrupta do tratamento dopaminérgico.

Alucinações e confusão são reações adversas conhecidas do tratamento com agonistas da dopamina e com levodopa em pacientes com a doença de Parkinson. As alucinações são mais frequentes nos pacientes com doença de Parkinson em estágio avançado da doença que recebem tratamento com pramipexol em associação com levodopa, do que nos pacientes com doença de Parkinson que estiverem recebendo a droga isolada no estágio inicial da doença.

Os pacientes devem ser advertidos sobre os potenciais efeitos sedativos associados ao pramipexol, incluindo sonolência e a possibilidade de manifestação súbita de sono (hipersonia não orgânica) durante a realização das atividades diárias.

Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas

Considerando que sonolência é um evento adverso frequente com consequências potencialmente sérias, os pacientes não devem dirigir carros ou operar qualquer outra máquina complexa até que tenham experiência suficiente com pramipexol para estimar se ocorre prejuízo no desempenho mental e/ou motor. Os pacientes devem ser aconselhados a não dirigir ou participar de atividades potencialmente perigosas se ocorrer aumento de sonolência ou de episódios de sono súbito durante as atividades diárias (por exemplo durante conversas, refeições, etc.), em qualquer momento do tratamento, e que devem consultar o médico.

Estudos de toxicidade de doses repetidas demonstraram que o pramipexol exerce efeitos funcionais, principalmente envolvendo o SNC e, em ratos, o sistema reprodutor das fêmeas, provavelmente devido à exacerbação dos seus efeitos farmacodinâmicos.

Investigaram-se os efeitos potenciais do pramipexol na função reprodutiva de ratos e coelhos. O pramipexol não foi teratogênico em ratos e coelhos, mas em ratos, doses tóxicas à mãe foram embriotóxicas.

Devido ao efeito indutor de hipoprolactinemia e ao fato da prolactina exercer um papel importante na função reprodutiva de ratas, os efeitos do pramipexol na gravidez e na fertilidade da fêmea não foram totalmente elucidados.

Um atraso no desenvolvimento sexual (ou seja, separação prepucial e abertura do canal vaginal) foi observado em ratos. A relevância em humanos é desconhecida.

O pramipexol não foi genotóxico. Em estudo de carcinogenicidade, ratos machos desenvolveram hiperplasia das células de Leydig e adenomas que podem ser explicados pela ação inibitória do pramipexol sobre a prolactina. Este fato não é

clínicamente relevante em humanos. O mesmo estudo também demonstrou que doses de 2 mg/kg ou mais (sob a forma salina) associam-se com degeneração da retina de ratos albinos. O mesmo efeito não ocorreu em ratos não-albinos, nem em camundongos albinos de um estudo da carcinogenicidade de 2 anos, nem em outras espécies estudadas.

Fertilidade, gravidez e lactação

Ainda não se investigaram os efeitos na gravidez e lactação em humanos. SIFROL ER somente deve ser usado durante a gravidez se os benefícios potenciais justificarem os riscos potenciais ao feto.

A excreção do pramipexol no leite de mulheres lactantes ainda não foi estudada. Em ratas, a concentração da droga foi maior no leite materno do que no plasma. O tratamento com SIFROL ER inibe a secreção da prolactina em humanos, portanto espera-se que ocorra inibição da lactação. Consequentemente, SIFROL ER não deve ser utilizado durante a amamentação.

Os efeitos na fertilidade humana ainda não foram estudados. Estudos em animais não indicaram efeitos prejudiciais diretos ou indiretos na fertilidade masculina.

SIFROL ER está classificado na categoria de risco C na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Verifica-se no homem que o pramipexol apresenta baixos índices de ligação a proteínas plasmáticas (<20%) e de biotransformação. Portanto, é improvável que ocorram interações com outros medicamentos que afetem a ligação com proteínas plasmáticas ou sejam eliminados por biotransformação.

Medicamentos que inibem a secreção ativa dos túbulos renais de drogas de pH básico (catiônicas), tais como cimetidina, ou drogas que sejam eliminadas por meio da secreção ativa dos túbulos renais podem interagir com SIFROL, resultando na redução da depuração de um dos medicamentos ou de ambos. No caso de tratamento concomitante com essa classe de medicamentos (inclusive amantadina), deve-se ter cautela com os sinais de hiperestimulação dopaminérgica, tais como discinesia, agitação ou alucinações. Em tais casos, é necessária a redução da dose.

A selegilina e a levodopa não influenciam a farmacocinética do pramipexol. A extensão total da absorção ou eliminação da levodopa não é alterada pelo pramipexol. Ainda não se avaliou a interação com anticolinérgicos e amantadina. Como os anticolinérgicos são eliminados principalmente através do metabolismo hepático, as interações farmacocinéticas com pramipexol são, praticamente, improváveis. É possível haver interação com amantadina por terem a mesma via de excreção renal.

Durante o aumento da dose de SIFROL ER em pacientes com doença de Parkinson, recomenda-se diminuir a dose de levodopa e manter a dose de outros medicamentos antiparkinsonianos.

Devido aos possíveis efeitos aditivos, recomenda-se cautela quando os pacientes estiverem tomando, juntamente com o SIFROL ER, qualquer outro medicamento sedativo ou álcool e medicamentos que aumentem os níveis plasmáticos de pramipexol (por exemplo, cimetidina).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Manter em temperatura ambiente (15 °C a 30 °C) e conservar na embalagem original para proteger da umidade. O prazo de validade de SIFROL ER é de 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

O comprimido redondo, biconvexo, branco ou esbranquiçado e com bordas chanfradas tem o símbolo **P1** (0,375 mg) ou **P2** (0,75 mg) em uma face. O comprimido oval, biconvexo e branco ou esbranquiçado tem o símbolo **P3** (1,5 mg) ou **P4** (3 mg) em uma face. A outra face dos comprimidos tem o símbolo da empresa Boehringer Ingelheim.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Os comprimidos de liberação prolongada devem ser ingeridos inteiros por via oral com água, e não devem ser mastigados, partidos ou esmagados; podem ser tomados com ou sem alimentos. Devem ser tomados uma vez ao dia aproximadamente no mesmo horário.

Em caso de esquecimento de dose, o paciente deve ser orientado a repor a dose perdida em até 12h em relação ao horário correto de tomada. Após 12h, a dose esquecida deve ser desconsiderada e a próxima dose deve ser tomada no horário habitual.

- Tratamento inicial: a posologia deve ser aumentada gradualmente a partir de uma dose inicial de 0,375 mg/dia e deve ser aumentada a cada 5 a 7 dias. Desde que o paciente não apresente reações adversas, a dose deve ser aumentada até que se atinja o máximo efeito terapêutico.

Esquema posológico ascendente de SIFROL ER		
Semana	Posologia	Dose diária total
1	1 comprimido 0,375 mg	0,375 mg
2	1 comprimido 0,75 mg	0,75 mg
3	1 comprimido 1,50 mg	1,50 mg

Se houver necessidade de aumento da dose, acrescentar semanalmente 0,75 mg à dose diária até atingir a dose máxima de 4,5 mg/dia.

Pacientes que já tomam SIFROL comprimidos podem ter sua terapia alterada para SIFROL ER comprimidos de liberação prolongada de um dia para o outro, com a mesma dose diária.

- Tratamento de manutenção: a dose individual deve situar-se entre 0,375 mg/dia e a dose máxima de 4,5 mg/dia. Nos estudos clínicos, tanto no estágio inicial como no estágio avançado da doença, observou-se durante o aumento da dose que a eficácia terapêutica se iniciou a partir de doses diárias de 1,5 mg. Este fato não exclui que doses maiores que 1,5 mg/dia possam propiciar um benefício terapêutico adicional em alguns pacientes. Isto se aplica principalmente a pacientes no estágio avançado da doença, nos quais se pretenda reduzir a dose da levodopa.
- Descontinuação do tratamento: deve-se diminuir a dose em 0,75 mg por dia até que a dose diária atinja 0,75 mg. Depois disso, a dose deve ser reduzida em 0,375 mg por dia.
- Pacientes em tratamento com levodopa: recomenda-se redução da dose de levodopa tanto durante o aumento da dose de SIFROL como no tratamento de manutenção subsequente, a fim de evitar hiperestimulação dopamínérgica.
- Pacientes com disfunção renal: a eliminação do pramipexol depende da função renal. Recomenda-se a seguinte posologia durante o tratamento inicial:
 - Pacientes com depuração de creatinina acima de 50 ml/min: não há necessidade de redução da dose diária ou frequência da dose
 - Pacientes com depuração de creatinina entre 30 e 50 ml/min: o tratamento deve ser iniciado com 0,375 mg SIFROL ER em dias alternados. Antes de aumentar para dose diária após uma semana, deve-se ter cautela e uma cuidadosa avaliação da resposta terapêutica e tolerabilidade. Se for necessário um aumento adicional na dose, a dose diária deve ser aumentada em 0,375 mg de pramipexol em intervalos semanais até uma dose máxima de 2,25 mg de pramipexol por dia.
 - Pacientes com depuração de creatinina abaixo de 30 ml/min em insuficiência renal aguda ou crônica, em estágio final: não existem dados disponíveis para o tratamento destes pacientes com SIFROL ER comprimidos de liberação prolongada. Deve-se considerar o uso de SIFROL comprimidos.

Se a função renal diminuir durante o tratamento de manutenção, as recomendações acima devem ser seguidas.

- Pacientes com disfunção hepática: não se considera necessário reduzir a dose.

A segurança e eficácia de SIFROL ER não foram estabelecidas em crianças e adolescentes até 18 anos.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os seguintes eventos adversos foram listados durante o uso de SIFROL ER:

- Reações muito comuns (>1/10): tontura, discinesia, sonolência, náusea.

- Reações comuns (>1/100 e <1/10): comportamentos anormais (refletindo sintomas de transtornos do controle dos impulsos e comportamento compulsivo), sonhos anormais, confusão, alucinações, insônia, cefaleia, distúrbios visuais incluindo diplopia, visão embaçada e acuidade visual reduzida, hipotensão, constipação, vômito, fadiga, edema periférico, perda de peso com perda de apetite.
- Reações incomuns (>1/1.000 e <1/100): pneumonia, compulsão por compras, delírio, hipersexualidade, aumento ou diminuição da libido, paranóia, jogo patológico, inquietação, amnésia, hipercinesia, início repentino do sono, síncope, dispneia, soluços, hipersensibilidade à droga, prurido, erupção cutânea (rash), aumento de peso.
- Reações raras: (>1/10000 e <1/1000): mania
- Reações com frequência desconhecida: secreção de hormônio antidiurético inadequado, compulsão alimentar, hiperfagia, falência cardíaca.

A incidência de hipotensão em comparação com placebo em pacientes sob tratamento com pramipexol não aumentou. Contudo, em alguns pacientes, pode ocorrer hipotensão no início do tratamento, principalmente quando o aumento da dose de pramipexol é muito rápido. O pramipexol pode estar associado com distúrbios da libido (aumento ou diminuição).

Os pacientes tratados com pramipexol relataram a ocorrência de sono súbito durante a realização das atividades diárias, incluindo operação de veículos automotores, algumas vezes ocasionando acidentes. Principalmente em pacientes tomando doses acima de 1,5 mg/dia de dicloridrato de pramipexol, há alguns relatos de episódios de sono sem sinais de alerta, como sonolência, a qual de acordo com o conhecimento atual sobre a fisiologia do sono, sempre o precede. Não se evidenciou uma relação com a duração do tratamento. Alguns pacientes estavam recebendo outros medicamentos com propriedades potencialmente sedativas. Na maioria dos casos dos quais se obtiveram informações, os episódios não se repetiram após a redução da dose ou a interrupção do tratamento.

Pacientes com doença de Parkinson tratados com drogas dopaminérgicas, incluindo pramipexol, especialmente em altas doses, têm relatado sinais de jogo patológico, libido aumentada e hipersexualidade, geralmente reversível com a redução da dose ou descontinuação do tratamento.

Foram relatados casos de falência cardíaca em estudos clínicos e experiência pós-marketing com pacientes sob o uso de pramipexol. Em um estudo farmacoepidemiológico o uso de pramipexol foi associado a um aumento do risco de falência cardíaca comparado ao não uso de pramipexol. Uma relação causal entre pramipexol e falência cardíaca ainda não foi demonstrada.

Atenção, esse produto é um medicamento que possui nova forma farmacêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não há experiência clínica de casos de superdose.

Sintomas: espera-se que ocorram os eventos adversos relacionados ao perfil farmacodinâmico dos agonistas dopaminérgicos, tais como náuseas, vômitos, hipercinesia, alucinações, agitação e hipotensão.

Tratamento: não se conhece nenhum antídoto para a superdose de um agonista da dopamina. Se houver sinais de estimulação do sistema nervoso central, pode ser indicada a administração de um agente neuroléptico. O tratamento da superdose pode requerer medidas de suporte geral, incluindo lavagem gástrica, reposição intravenosa e monitorização eletrocardiográfica. Não se demonstrou que a hemodiálise seja útil nesses casos.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

MS – 1.0367.0107

Farm. Resp.: Dímitra Apostolopoulou – CRF-SP 08828

Importado por:

Boehringer Ingelheim do Brasil Quím. e Farm. Ltda.
Rod. Régis Bittencourt, km 286

SIFROL ER PROFISSIONAL



Itapecerica da Serra – SP
CNPJ 60.831.658/0021-10

Indústria Brasileira

SAC 0800 701 6633

Fabricado por:
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG
Ingelheim am Rhein - Alemanha

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.



20120725
C15-00

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
11/04/2013	0276378/13-8	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	11/04/2013	0276378/13-8	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	11/04/2013	Envio inicial do texto de bula em cumprimento ao Guia de submissão eletrônica de bula.	VPS	Comprimidos de liberação prolongada: 3mg; 0,375mg; 0,75mg; 1,5mg
25/04/2014	0315240/14-5	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração do Texto de Bula – RDC 60/12	25/04/2014	0315240/14-5	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração do Texto de Bula – RDC 60/12	25/04/2014	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Comprimidos de liberação prolongada: 3mg; 0,375mg; 0,75mg; 1,5mg
14/05/2015	-	10451-MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/02/2011	122298/11-8	10218 - MEDICAMENTO NOVO - Ampliação do Prazo de Validade	20/04/2015	7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	Comprimidos de liberação prolongada: 3mg; 0,375mg; 0,75mg; 1,5mg