

SIFROL[®]
dicloridrato de pramipexol



Forma farmacêutica e apresentações

Comprimidos de 0,125 mg e 1,5 mg: embalagens com 30 e 60 comprimidos.
Comprimidos de 0,25 mg e 1,0 mg: embalagens com 30, 60 e 100 comprimidos.

Uso adulto

Composição

Cada comprimido de 0,125 mg contém:
dicloridrato de pramipexol.....0,125 mg

Cada comprimido de 0,25 mg contém:
dicloridrato de pramipexol.....0,25 mg

Cada comprimido de 1,0 mg contém:
dicloridrato de pramipexol.....1,0 mg

Cada comprimido de 1,5 mg contém:
dicloridrato de pramipexol.....1,5 mg

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

Informação ao paciente

SIFROL é um medicamento destinado ao tratamento da doença de Parkinson e da Síndrome das Pernas Inquietas (SPI).

Manter o medicamento em temperatura ambiente (15° C a 30°C). Proteger da luz e da umidade. O prazo de validade do produto é de 36 meses. Não tome remédio com o prazo de validade vencido.

SIFROL não deve ser usado durante a gravidez e a amamentação, a não ser que os benefícios do tratamento superem os potenciais riscos envolvidos. Informe ao seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informe seu médico se estiver amamentando.

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico. No caso do tratamento da doença de Parkinson, a descontinuação do tratamento deve ser feita gradativamente em vários dias.

Informe ao seu médico o aparecimento de reações desagradáveis. Durante o uso de SIFROL podem ocorrer alterações comportamentais, sonhos anormais, amnésia, confusão, constipação, delírios (inclusive paranóides), vertigens, discinesia, alucinação, dor de cabeça, cansaço, inquietação, aumento do apetite e peso, insônia, alteração da libido, náuseas, edema periférico, jogo patológico, hipersexualidade, compulsão por compras, sonolência com ou sem início abrupto, distúrbios visuais incluindo visão embaçada e acuidade visual reduzida; coceira,

rash e outras reações alérgicas. Pode ocorrer também hipotensão postural, principalmente no início do tratamento. Portanto, evite levantar-se rapidamente depois de sentar-se ou deitar-se, especialmente se tiver estado nessa posição por períodos prolongados.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

SIFROL não deve ser usado por pacientes que tenham apresentado alergia à droga.

Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando antes do início ou durante o tratamento. 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).

SIFROL pode causar sonolência ou alucinações; assim, evite dirigir carro ou operar outras máquinas complexas até conhecer sua sensibilidade à droga.

Podem ocorrer alterações comportamentais (por exemplo: jogos patológicos, aumento da libido, compulsão alimentar, compulsão por compras).

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO; PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.

Informação técnica

SIFROL comprimidos 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 saudáveis) 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.

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 placebo controlados em aproximadamente 1000 pacientes com Síndrome das Pernas Inquietas de moderada a 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.

Farmacocinética

O pramipexol é absorvido rápida e completamente após administração oral. A biodisponibilidade absoluta do pramipexol é superior a 90% e a máxima concentração plasmática 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.

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.

Observaram-se diminuições nas pressões diastólica e sistólica e na frequência cardíaca de cobaias. Verificou-se também tendência a efeito hipotensor em macacos.

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.

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.

Indicações

SIFROL é indicado no tratamento dos sinais e sintomas da doença de Parkinson idiopática, podendo ser usado como monoterapia ou associado à levodopa.

SIFROL é indicado para o tratamento sintomático da Síndrome das Pernas Inquietas (SPI) idiopática.

Contra-indicações

SIFROL é contra-indicado para os pacientes que demonstraram hipersensibilidade à droga ou aos excipientes da sua fórmula.

Precauções e advertências

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

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 freqüentes 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. Dentro do programa de desenvolvimento clínico da SPI para o registo, um caso de alucinação foi relatado. Os pacientes devem ser advertidos de que alucinações (principalmente visuais) podem ocorrer, e que este fato pode prejudicar a habilidade de dirigir.

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).

Deve-se ter cautela nos casos de doença cardiovascular grave. Recomenda-se monitorar a pressão sangüínea, 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, a redução gradativa da dose ou mesmo a descontinuação devem ser consideradas.

Os pacientes devem ser advertidos sobre os potenciais efeitos sedativos associados ao SIFROL, incluindo sonolência e a possibilidade de manifestação súbita de sono durante a realização das atividades diárias. Considerando que sonolência é um evento adverso freqüente com sérias conseqüências potenciais, os pacientes não devem dirigir carros ou operar qualquer outra máquina complexa até que a experiência com SIFROL seja suficiente 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 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 neuroléptica maligna 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, que se refere ao início precoce dos sintomas à noite (ou mesmo à tarde), nos sintomas propriamente ditos, e da propagação dos mesmos por envolver outras extremidades. Os estudos controlados de SIFROL em pacientes com SPI não tiveram, no geral, duração suficiente para apreender adequadamente esse

fenômeno. A frequência desse fenômeno após uso prolongado de SIFROL e a conduta apropriada para estes eventos não foram avaliadas em estudos clínicos controlados.

Gravidez e lactação

Ainda não se investigaram os efeitos na gravidez e na lactação em humanos.

O pramipexol não foi teratogênico em ratos e coelhos, mas doses tóxicas à mãe foram embriotóxicas.

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 mulheres lactantes ainda não foi estudado. 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. Conseqüentemente, SIFROL não deve ser utilizado durante a amamentação.

Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas

Os pacientes devem ser informados de que podem ocorrer alucinações, prejudicando 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 durante a realização das atividades diárias. Considerando que sonolência é um evento adverso freqüente com sérias conseqüências potenciais, os pacientes não devem dirigir carros ou operar qualquer outra máquina complexa até que a experiência com SIFROL seja suficiente 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.

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 droga-droga com pramipexol são, praticamente, improváveis. É possível uma 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 a diminuição da dose de levodopa e a manutenção da 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).

Reações adversas

Os seguintes eventos adversos foram listados durante o uso de SIFROL: comportamentos anormais (refletindo sintomas de transtornos do controle dos impulsos e comportamento compulsivo) como por exemplo compulsão alimentar, por compras, hipersexualidade e jogo patológico, sonhos anormais, amnésia, confusão, constipação, delírio, tontura, discinesia, dispneia, fadiga, alucinações, dor de cabeça, hipercinesia, hiperfagia, hipotensão, insônia, alteração da libido, náusea, paranóia, edema periférico; pneumonia; prurido, rash e outras reações de hipersensibilidade; inquietação, sonolência, início repentino do sono, síncope, distúrbios visuais incluindo visão embaçada e acuidade visual reduzida, vômito, perda de peso, aumento de peso.

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.

Posologia

Doença de Parkinson

Os comprimidos de SIFROL devem ser ingeridos por via oral com água, junto com alimentos ou independentemente das refeições. 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, três vezes por dia	0,375 mg
2	0,25 mg, três vezes por dia	0,75 mg
3	0,5 mg, três vezes por 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 gradativamente a dose de SIFROL durante vários dias.

Pacientes em tratamento com levodopa

Para 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 frequência 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 duas vezes 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 necessária a redução da dose para pacientes com disfunção hepática.

Síndrome das Pernas Inquietas

Os comprimidos de SIFROL devem ser ingeridos por via oral, com água, junto com alimentos ou independentemente das refeições.

A dose inicial recomendada de SIFROL é 0,125 mg uma vez ao dia, 2 a 3 horas antes da hora de se deitar para 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.

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.

Crianças e adolescentes

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

Superdosagem

Sintomas

Não há experiência clínica de casos de superdosagem. 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 superdosagem 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 superdosagem pode requerer medidas de suporte geral, incluindo lavagem gástrica, reposição intravenosa e monitorização eletrocardiográfica. Não se demonstrou que a hemodiálise seja útil nesses casos.

Pacientes idosos

Desconhecem-se restrições ou precauções especiais para o uso do produto em pacientes com idade superior a 65 anos.

N^o do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide cartucho.

Para sua segurança, mantenha esta embalagem até o uso total do medicamento.

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

MS- 1.0367.0107

Resp. Técn.: Farm. Laura M. S. Ramos
CRF-SP n^o 6870

Fabricado por:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GmbH & Co. KG
Ingelheim am Rhein - Alemanha

Importado e embalado por:

Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda
Rod. Régis Bittencourt (BR 116), km 286 - Itapecerica da Serra - SP
CNPJ/MF nº 60.831.658/0021-10
SAC ☎ 0800-7016633

CCDS 0186-10 20081006
C08-02