

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

SIFROL 0,088 mg comprimidos
SIFROL 0,18 mg comprimidos
SIFROL 0,35 mg comprimidos
SIFROL 0,7 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

SIFROL 0,088 mg comprimidos

Cada comprimido contiene 0,125 mg de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato, equivalentes a 0,088 mg de pramipexol.

SIFROL 0,18 mg comprimidos

Cada comprimido contiene 0,25 mg de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato, equivalentes a 0,18 mg de pramipexol.

SIFROL 0,35 mg comprimidos

Cada comprimido contiene 0,5 mg de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato, equivalentes a 0,35 mg de pramipexol.

SIFROL 0,7 mg comprimidos

Cada comprimido contiene 1,0 mg de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato, equivalente a 0,7 mg de pramipexol.

Nota:

Las dosis de pramipexol publicadas en la bibliografía hacen referencia a la forma sal.
Por lo tanto, las dosis de pramipexol se expresarán tanto en forma de base como de sal (entre paréntesis).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido

SIFROL 0,088 mg comprimidos

Los comprimidos son blancos, planos, redondos y presentan un código en relieve (en una cara el código P6 y en la otra el símbolo de la compañía Boehringer Ingelheim).

SIFROL 0,18 mg comprimidos

Los comprimidos son blancos, planos, ovalados, ranurados en ambas caras y presentan un código en relieve (en una cara el código P7 y en la otra cara el símbolo de la compañía Boehringer Ingelheim).
Los comprimidos se pueden dividir en mitades iguales.

SIFROL 0,35 mg comprimidos

Los comprimidos son blancos, planos, ovalados, ranurados en ambas caras y presentan un código en relieve (en una cara el código P8 y en la otra cara el símbolo de la compañía Boehringer Ingelheim).
Los comprimidos se pueden dividir en mitades iguales.

SIFROL 0,7 mg comprimidos

Los comprimidos son blancos, planos, redondos, ranurados en ambas caras y presentan un código en relieve (en una cara el código P9 y en la otra cara el símbolo de la compañía Boehringer Ingelheim).
Los comprimidos se pueden dividir en mitades iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

SIFROL 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 levodopa desaparece o se convierte en irregular y se producen fluctuaciones del efecto terapéutico (fluctuaciones al final de la dosis o fluctuaciones “on/off”).

SIFROL está indicado en adultos en el tratamiento sintomático del síndrome de piernas inquietas idiopático de moderado a grave, hasta una dosis de 0,54 mg de base (0,75 mg de sal) (ver sección 4.2).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Enfermedad de Parkinson

La dosis diaria debe dividirse en dosis iguales, tres veces al día.

Tratamiento inicial

Las dosis deben aumentarse progresivamente, partiendo de una dosis inicial diaria de 0,264 mg de base (0,375 mg de sal), que se incrementará cada 5-7 días. Siempre que los pacientes no experimenten reacciones adversas intolerables, la dosis debe ajustarse hasta alcanzar un efecto terapéutico máximo.

Pauta de aumento progresivo de la dosis de SIFROL				
Semana	Dosis (mg de base)	Dosis diaria total (mg de base)	Dosis (mg de sal)	Dosis diaria total (mg de sal)
1	3 × 0,088	0,264	3 × 0,125	0,375
2	3 × 0,18	0,54	3 × 0,25	0,75
3	3 × 0,35	1,1	3 × 0,5	1,50

Si es necesario un incremento de dosis adicional, la dosis diaria se debe aumentar en 0,54 mg de base (0,75 mg de sal) a intervalos semanales, hasta una dosis máxima de 3,3 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 1,1 mg de base (1,5 mg de sal) por día (ver sección 4.8).

Tratamiento de mantenimiento

La dosis individual de pramipexol debe estar comprendida entre 0,264 mg de base (0,375 mg de sal) y un máximo de 3,3 mg de base (4,5 mg de sal) diarios. Durante el aumento progresivo de la dosis en ensayos pivotaes, la eficacia se observó con una dosis inicial diaria de 1,1 mg de base (1,5 mg de sal). Deben realizarse ajustes adicionales en la dosificación en base a la respuesta clínica y la incidencia de reacciones adversas. En los ensayos clínicos, aproximadamente un 5 % de los pacientes fueron tratados con dosis inferiores a 1,1 mg de base (1,5 mg de sal). En la enfermedad de Parkinson avanzada, pueden ser útiles dosis de pramipexol superiores a 1,1 mg de base (1,5 mg de sal) al día en pacientes en los cuales se pretenda una reducción del tratamiento con levodopa. Se recomienda una reducción de la dosis de levodopa, tanto durante el aumento progresivo de la dosis como durante el tratamiento de mantenimiento con SIFROL, dependiendo de las reacciones de los pacientes individuales (ver sección 4.5).

Interrupción del tratamiento

La interrupción brusca de la terapia dopaminérgica puede conducir al desarrollo de síndrome neuroléptico maligno o de síndrome de abstinencia a agonistas de la dopamina. La dosis de pramipexol debe reducirse gradualmente en etapas de 0,54 mg de base (0,75 mg de sal) por día hasta llegar a una dosis de 0,54 mg de base (0,75 mg de sal). Posteriormente, la dosis se reducirá

gradualmente en etapas de 0,264 mg de base (0,375 mg de sal) por día (ver sección 4.4). No obstante, puede aparecer síndrome de abstinencia a agonistas de la dopamina durante la reducción progresiva y puede ser necesario un aumento temporal de la dosis antes de reanudar la reducción progresiva (ver sección 4.4).

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 de entre 20 y 50 ml/min, la dosis diaria inicial de SIFROL debe administrarse en dos tomas, comenzando con 0,088 mg de base (0,125 mg de sal) dos veces al día (0,176 mg base/0,25 mg de sal al día). No se debe exceder una dosis máxima diaria de 1,57 mg de pramipexol base (2,25 mg de sal).

En pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 20 ml/min, la dosis diaria de SIFROL debe administrarse como dosis única, comenzando con 0,088 mg de base (0,125 mg de sal) diarios. No se debe exceder una dosis máxima diaria de 1,1 mg de pramipexol base (1,5 mg de sal).

Si la función renal se deteriora durante el tratamiento de mantenimiento, la dosis diaria de SIFROL debe reducirse en el mismo porcentaje con que disminuye el aclaramiento de creatinina, es decir, si el aclaramiento de creatinina desciende en un 30 %, la dosis diaria de SIFROL debe reducirse también en un 30 %. La dosis diaria puede administrarse fraccionada en dos tomas si el aclaramiento de creatinina oscila entre 20 y 50 ml/min, y en una única toma si el aclaramiento de creatinina es inferior a 20 ml/min.

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 no ha sido investigada.

Población pediátrica

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

Síndrome de piernas inquietas

La dosis inicial recomendada de SIFROL es de 0,088 mg de base (0,125 mg de sal) administrada una vez al día, 2-3 horas antes de acostarse. En los pacientes que requieran un alivio sintomático adicional, la dosis puede incrementarse cada 4-7 días hasta un máximo de 0,54 mg de base (0,75 mg de sal) por día (como se muestra en la siguiente tabla). Se debe usar la dosis mínima eficaz (ver sección 4.4 *Aumento del síndrome de piernas inquietas*).

Pauta posológica de SIFROL		
Etapa de ajuste	Dosis única diaria por la noche (mg de base)	Dosis única diaria por la noche (mg de sal)
1	0,088	0,125
2*	0,18	0,25
3*	0,35	0,50
4*	0,54	0,75
* si es necesario		

La respuesta del paciente se debe evaluar después de tres meses de tratamiento y se debe reconsiderar la necesidad de continuar el tratamiento. Si el tratamiento se interrumpe más de unos pocos días debe reiniciarse ajustando la dosis tal y como se indica arriba.

Interrupción del tratamiento

Dado que la dosis diaria para el tratamiento del síndrome de piernas inquietas (SPI) no superará los 0,54 mg de base (0,75 mg de sal), el tratamiento con SIFROL se puede interrumpir sin necesidad de reducción gradual de la dosis. En un ensayo clínico controlado con placebo de 26 semanas de duración, se observaron fenómenos de rebote de los síntomas del SPI (empeoramiento de la gravedad de los síntomas en comparación con los niveles basales) en el 10 % de los pacientes (14 de 135) tras una repentina interrupción del tratamiento. Este efecto fue similar en todas las dosis.

Insuficiencia renal

La eliminación de pramipexol depende de la función renal. Los pacientes con un aclaramiento de creatinina superior a 20 ml/min no requieren reducción de la dosis diaria.

No se ha estudiado el uso de SIFROL en pacientes en hemodiálisis o en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática, ya que aproximadamente el 90 % del principio activo absorbido se excreta a través del riñón.

Población pediátrica

SIFROL no está recomendado para uso en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

Síndrome de Tourette

Población pediátrica

No se recomienda usar SIFROL en niños y adolescentes menores de 18 años debido a que no se ha establecido la seguridad y eficacia en esta población. SIFROL no se debe utilizar en niños o adolescentes con síndrome de Tourette debido a que el balance beneficio-riesgo es negativo para este trastorno (ver sección 5.1).

Forma de administración

Los comprimidos deben ingerirse por vía oral, tragándose con agua, y pueden tomarse con o sin alimentos.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Cuando se prescriba SIFROL a un paciente con enfermedad de Parkinson con insuficiencia renal, se sugiere una reducción de la dosis según lo indicado en la sección 4.2.

Alucinaciones

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

Discinesia

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

Distonía

Se ha notificado ocasionalmente distonía axial, incluidos antecolis, camptocormia y pleurotónos (síndrome de Pisa), en pacientes con enfermedad de Parkinson después de la dosis de inicio o tras el aumento progresivo de pramipexol. Aunque la distonía puede ser un síntoma de la enfermedad de Parkinson, los síntomas de estos pacientes mejoraron tras la reducción o la retirada de 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 pramipexol con la aparición de somnolencia y episodios de sueño repentino, especialmente en pacientes con la enfermedad de Parkinson. Se han notificado episodios poco frecuentes de sueño repentino durante las actividades diarias, en algunas ocasiones sin señales de aviso previas. Debe informarse a los pacientes de este efecto adverso y aconsejarseles precaución en la conducción o utilización de máquinas durante el tratamiento con SIFROL. Los pacientes que hayan presentado somnolencia y/o un episodio de sueño repentino no deben conducir o utilizar máquinas. Asimismo, se debe considerar una reducción de la dosis o la finalización del tratamiento. Debido a posibles efectos aditivos, debe tenerse precaución cuando los pacientes estén tomando otros medicamentos sedantes o alcohol en combinación con pramipexol (ver las secciones 4.5, 4.7 y 4.8).

Trastornos del control de impulsos

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

Manía y delirio

Se debe monitorizar regularmente el desarrollo de manía y delirio en los pacientes. Debe informarse a los pacientes y cuidadores de que puede presentarse manía y delirio en pacientes tratados con pramipexol. Si se desarrollan dichos síntomas, se debe considerar una reducción de la dosis o la interrupción gradual del tratamiento.

Pacientes con alteraciones psicóticas

Los pacientes con alteraciones psicóticas solo deben ser tratados con agonistas dopaminérgicos cuando los potenciales beneficios superen a los riesgos. Debe evitarse la administración concomitante de medicamentos antipsicóticos con pramipexol (ver sección 4.5).

Monitorización oftalmológica

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

Enfermedad cardiovascular grave

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

Síndrome neuroléptico maligno

Ante la interrupción brusca del tratamiento dopaminérgico se han notificado síntomas indicativos del síndrome neuroléptico maligno (ver sección 4.2).

Síndrome de abstinencia a agonistas de la dopamina (SAAD)

Se ha notificado SAAD con los agonistas de la dopamina, incluido pramipexol (ver sección 4.8). Para interrumpir el tratamiento en pacientes con enfermedad de Parkinson, pramipexol debe reducirse progresivamente (ver sección 4.2). Algunos datos sugieren que los pacientes con trastornos del control de los impulsos y los que reciben una dosis diaria alta y/o dosis acumuladas altas de agonistas de la

dopamina pueden tener un riesgo mayor de desarrollo de SAAD. Los síntomas de abstinencia pueden incluir apatía, ansiedad, depresión, cansancio, sudoración y dolor y no responden a levodopa. Antes de reducir progresivamente e interrumpir pramipexol, debe informarse a los pacientes sobre los posibles síntomas de abstinencia. Debe vigilarse estrechamente a los pacientes durante la reducción progresiva y la interrupción. En caso de síntomas de abstinencia intensos y/o persistentes, puede considerarse la readministración temporal de pramipexol con la dosis mínima eficaz.

Aumento del síndrome de piernas inquietas

El tratamiento del síndrome de piernas inquietas con pramipexol puede resultar en un aumento. El aumento se refiere a una aparición más temprana de los síntomas por la noche (o incluso por la tarde), una intensificación de los síntomas y una propagación de los síntomas hasta afectar a otras extremidades.

El riesgo de aumento puede aumentar con dosis más altas. Antes del tratamiento, se debe informar a los pacientes de que se puede producir un aumento y se les debe indicar que se pongan en contacto con su médico si experimentan síntomas de aumento. Si se sospecha aumento, se debe considerar la posibilidad de ajustar la dosis a la dosis mínima eficaz o de interrumpir el tratamiento con pramipexol (ver las secciones 4.2 y 4.8).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Unión a proteínas plasmáticas

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

Inhibidores/competidores de la vía de eliminación renal activa

Cimetidina redujo el aclaramiento renal de pramipexol en aproximadamente un 34 %, presumiblemente debido a la inhibición del sistema de transporte secretor catiónico de los túbulos renales. Por lo tanto, los medicamentos que son inhibidores de esta vía de eliminación renal activa o que son eliminados por esta vía, tales como cimetidina, amantadina, mexiletina, zidovudina, cisplatino, quinina y procainamida, pueden 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.

Combinación con levodopa

Cuando SIFROL 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.

Debido a posibles efectos aditivos, debe tenerse precaución cuando los pacientes estén tomando otros medicamentos sedantes o alcohol en combinación con pramipexol (ver las secciones 4.4, 4.7 y 4.8).

Medicamentos antipsicóticos

Debe evitarse la administración concomitante de medicamentos antipsicóticos con pramipexol (ver sección 4.4), p. ej., si se puede esperar antagonismo.

4.6 Fertilidad, 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 (ver sección 5.3). No debe utilizarse SIFROL durante el embarazo a menos que sea claramente necesario, es decir, si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

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

Debido a la ausencia de datos en humanos, SIFROL 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.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Pueden producirse alucinaciones o somnolencia.

Los pacientes en tratamiento con SIFROL 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 recurrentes y la somnolencia se hayan resuelto (ver también las secciones 4.4, 4.5 y 4.8).

4.8 Reacciones adversas

En base al análisis agrupado de los ensayos controlados con placebo, que incluyen a un total de 1 923 pacientes tratados con pramipexol y 1 354 pacientes tratados con placebo, se notificaron reacciones adversas frecuentes en ambos grupos. El 63 % de los pacientes tratados con pramipexol y el 52 % de los pacientes tratados con placebo presentaron como mínimo una reacción adversa.

La mayoría de las reacciones adversas normalmente comienzan al inicio de la terapia y tienden a desaparecer en el transcurso del tratamiento.

Las reacciones adversas se enumeran dentro de los intervalos de frecuencia (número de pacientes en los que se prevé que se presentará una reacción adversa) según la clasificación por órganos y sistemas, según las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$); muy raras ($< 1/10\ 000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Enfermedad de Parkinson, reacciones adversas más frecuentes

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas ($\geq 5\%$) en pacientes con enfermedad de Parkinson, más frecuentes con el tratamiento con pramipexol que con placebo, fueron náuseas, discinesia, hipotensión, mareo, somnolencia, insomnio, estreñimiento, alucinaciones, cefalea 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 ajusta demasiado rápido.

Tabla 1: Enfermedad de Parkinson

Sistema corporal	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000)	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones			neumonía		
Trastornos endocrinos			secreción inadecuada de la hormona antidiurética ¹		
Trastornos psiquiátricos		insomnio alucinaciones sueños anormales confusión síntomas conductuales de trastornos del control de los impulsos y compulsiones	compulsión ludopatía inquietud hipersexualidad delusión trastornos de la libido paranoia delirio atracones ¹ hiperfagia ¹	manía	
Trastornos del sistema nervioso	somnolencia mareo discinesia	cefalea	episodios de sueño repentino amnesia hipercinesia síncope		
Trastornos oculares		alteraciones visuales incluyendo diplopia visión borrosa disminución de la agudeza visual			
Trastornos cardiacos			insuficiencia cardiaca ¹		
Trastornos vasculares		hipotensión			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			disnea hipo		
Trastornos gastrointestinales	náuseas	estreñimiento vómitos			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			hipersensibilidad prurito exantema		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				erección peneana espontánea	

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		fatiga edema periférico			síndrome de abstinencia a agonistas de la dopamina, incluyendo apatía, ansiedad, depresión, fatiga, sudoración y dolor
Exploraciones complementarias		disminución de peso incluyendo pérdida de apetito	aumento de peso		

¹ 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.

Síndrome de piernas inquietas, reacciones adversas más frecuentes

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas ($\geq 5\%$) en pacientes con síndrome de piernas inquietas tratados con pramipexol fueron náuseas, cefalea, mareo y fatiga. Las náuseas y la fatiga se notificaron con más frecuencia en mujeres tratadas con SIFROL (20,8 % y 10,5 %, respectivamente) que en hombres (6,7 % y 7,3 %, respectivamente).

Tabla 2: Síndrome de piernas inquietas

Sistema corporal	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000)	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones			neumonía ¹		
Trastornos endocrinos			secreción inadecuada de la hormona antidiurética ¹		
Trastornos psiquiátricos		insomnio sueños anormales	inquietud confusión alucinaciones trastornos de la libido delusión ¹ hiperfagia ¹ paranoia ¹ manía ¹ delirio ¹ síntomas conductuales de trastornos del control de los impulsos y compulsiones ¹ (tales como: compra compulsiva, ludopatía, hipersexualidad, atracones)		
Trastornos del sistema nervioso	Aumento del síndrome de piernas inquietas	cefalea mareo somnolencia	episodios de sueño repentino síncope discinesia amnesia ¹ hipercinesia ¹		
Trastornos oculares			alteraciones visuales incluyendo disminución de la agudeza visual diplopia visión borrosa		
Trastornos cardíacos			insuficiencia cardíaca ¹		
Trastornos vasculares			hipotensión		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			disnea hipo		
Trastornos gastrointestinales	náuseas	estreñimiento vómitos			

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			hipersensibilidad prurito exantema		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				erección peneana espontánea	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		fatiga	edema periférico		síndrome de abstinencia a agonistas de la dopamina, incluyendo apatía, ansiedad, depresión, fatiga, sudoración y dolor
Exploraciones complementarias			disminución de peso incluyendo pérdida de apetito aumento de peso		

¹ 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 1 395 pacientes con síndrome de piernas inquietas tratados con pramipexol.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Somnolencia

Pramipexol se asocia frecuentemente a somnolencia y se ha asociado a casos poco frecuentes de somnolencia excesiva durante el día y episodios de sueño repentino (ver también sección 4.4).

Trastornos de la libido

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

Trastornos del control de impulsos

Los pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos, incluido SIFROL, pueden presentar ludopatía, aumento de la libido, hipersexualidad, gasto o compra compulsivos, atracones e ingesta compulsiva (ver sección 4.4).

En un estudio transversal de casos y controles y cribado retrospectivo que incluyó a 3 090 pacientes con la enfermedad de Parkinson, el 13,6 % de todos los pacientes que recibieron tratamiento dopaminérgico o no dopaminérgico tuvieron síntomas de un trastorno del control de los impulsos durante los seis últimos meses. Los síntomas observados incluyen ludopatía, compra compulsiva, atracones y trastorno sexual compulsivo (hipersexualidad). Los posibles factores de riesgo independientes de presentar trastornos del control de los impulsos incluyeron tratamientos dopaminérgicos y dosis más altas de tratamientos dopaminérgicos, edades más jóvenes (≤ 65 años), no estar casado e historial declarado de comportamiento ludopático en la familia.

Síndrome de abstinencia a agonistas de la dopamina

Pueden producirse efectos adversos no motores al reducir gradualmente la dosis o suspender los agonistas de la dopamina, incluido pramipexol. Los síntomas incluyen apatía, ansiedad, depresión, fatiga, sudoración y dolor (ver sección 4.4).

Insuficiencia cardiaca

Se ha notificado insuficiencia cardiaca en pacientes tratados con pramipexol durante los ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización. En un estudio farmacoepidemiológico, se asoció el uso de pramipexol a un aumento del riesgo de insuficiencia cardiaca en comparación con el no uso de pramipexol (cociente de riesgos observado 1,86; IC 95 %, 1,21-2,85).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No se dispone de experiencia clínica con una sobredosis masiva. Las reacciones adversas esperadas serían aquellas relacionadas con el perfil farmacodinámico de un agonista dopaminérgico, incluyendo náuseas, vómitos, hipercinesia, alucinaciones, agitación e hipotensión. No hay un antídoto establecido para la sobredosis de un agonista dopaminérgico. En caso de aparecer signos de estimulación del sistema nervioso central, puede estar indicado un agente neuroléptico. El tratamiento de la sobredosis puede requerir medidas de soporte generales, así como lavado gástrico, administración de soluciones intravenosas, administración de carbón activado y monitorización electrocardiográfica.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 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, la liberación y el recambio de la dopamina.

Se desconoce el mecanismo de acción de pramipexol en el tratamiento del síndrome de piernas inquietas. Existen evidencias neurofarmacológicas que sugieren la implicación principalmente del sistema dopaminérgico.

Efectos farmacodinámicos

En voluntarios humanos, se ha observado una reducción dosis-dependiente de la prolactina. En un ensayo clínico con voluntarios sanos en el que SIFROL comprimidos de liberación prolongada fue ajustado más rápidamente (cada 3 días) de lo recomendado hasta 3,15 mg de pramipexol base (4,5 mg de sal) por día, se observó un aumento de la presión sanguínea y de la frecuencia cardiaca. Dichos efectos no se observaron en estudios con pacientes.

Eficacia clínica y seguridad en la enfermedad de Parkinson

En pacientes, pramipexol atenúa los signos y síntomas de la enfermedad de Parkinson idiopática. Los ensayos clínicos controlados con placebo incluyeron aproximadamente a 1 800 pacientes en estadios I-V de Hoehn y Yahr tratados con pramipexol. De ellos, aproximadamente 1 000 se encontraban en los estadios más avanzados, recibieron tratamiento concomitante con levodopa y sufrieron complicaciones motoras.

En la enfermedad de Parkinson inicial y avanzada, la eficacia de pramipexol en los ensayos clínicos controlados se mantuvo durante aproximadamente 6 meses. En ensayos de continuación abiertos de más de 3 años de duración no se observaron indicios de disminución de la eficacia.

En un ensayo clínico doble ciego controlado de 2 años de duración, el tratamiento inicial con pramipexol retrasó significativamente el comienzo de complicaciones motoras y redujo su incidencia en comparación con el tratamiento inicial con levodopa. Este retraso en las complicaciones motoras con pramipexol debe ser sopesado frente a la mayor mejoría de la función motora con levodopa (medida según el cambio medio en la puntuación UPDRS). La incidencia total de alucinaciones y somnolencia fue generalmente superior durante la fase de aumento progresivo de la dosis en el grupo de pramipexol. Sin embargo, no hubo una diferencia significativa durante la fase de mantenimiento. Estos puntos deben ser considerados a la hora de comenzar el tratamiento con pramipexol en pacientes con la enfermedad de Parkinson.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con SIFROL en todos los grupos de la población pediátrica en la enfermedad de Parkinson (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Eficacia clínica y seguridad en el síndrome de piernas inquietas

La eficacia de pramipexol se evaluó en cuatro ensayos clínicos controlados con placebo en aproximadamente 1 000 pacientes con síndrome de piernas inquietas idiopático de moderado a muy grave.

Las variables primarias de eficacia fueron la variación media respecto al valor basal de la escala de evaluación del síndrome de piernas inquietas (IRLS) y de la impresión global clínica de mejoría (CGI-I). Para las dos variables primarias se han observado diferencias estadísticamente significativas en los grupos con dosis de pramipexol de 0,25 mg, 0,5 mg y 0,75 mg de pramipexol sal en comparación con el placebo. Después de 12 semanas de tratamiento, el valor basal de IRLS mejoró de 23,5 a 14,1 puntos para el placebo y de 23,4 a 9,4 puntos para pramipexol (dosis combinadas). La diferencia media ajustada fue de -4,3 puntos (IC 95 %: -6,4; -2,1 puntos, valor de $p < 0,0001$). Las tasas de respuesta CGI-I (mejor, mucho mejor) fueron 51,2 % y 72,0 % para el placebo y pramipexol, respectivamente (diferencia del 20 %; IC 95 %: 8,1 %; 31,8 %, $p < 0,0005$). La eficacia se observó con 0,088 mg de base (0,125 mg de sal) al día después de la primera semana de tratamiento.

En un estudio de polisomnografía controlado con placebo durante 3 semanas, SIFROL redujo significativamente el número de movimientos periódicos de las extremidades mientras el paciente estaba acostado.

La eficacia se evaluó en un ensayo clínico controlado con placebo a más largo plazo. Tras 26 semanas de tratamiento, hubo una reducción media ajustada de la puntuación total de la escala IRLS de 13,7 y 11,1 puntos en los grupos de pramipexol y del placebo, respectivamente, con una diferencia media entre tratamientos de -2,6 estadísticamente significativa ($p = 0,008$). Las tasas de respuesta CGI-I (moderadamente mejor, mucho mejor) fueron 50,3 % (80/159) y 68,5 % (111/162) para el placebo y pramipexol, respectivamente ($p = 0,001$), correspondientes a un número necesario de pacientes a tratar (NNT) de 6 (IC 95 %: 3,5; 13,4).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con SIFROL en uno o más grupos de la población pediátrica en el síndrome de piernas inquietas (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Eficacia clínica y seguridad en el síndrome de Tourette

La eficacia de pramipexol (0,0625-0,5 mg/día) en pacientes pediátricos de entre 6 y 17 años con síndrome de Tourette se evaluó en un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y de dosis flexible, de 6 semanas de duración. Un total de 63 pacientes fueron aleatorizados (43 al grupo de pramipexol, 20 al grupo del placebo). La variable primaria fue el cambio respecto al valor basal de la puntuación total de tics (TTS) de la Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS). No se observaron diferencias para pramipexol en comparación con el placebo tanto para la variable primaria como para el resto de variables secundarias incluyendo la puntuación total YGTSS, la impresión global de mejoría del paciente (PGI-I), la impresión global clínica de mejoría (CGI-I) o las impresiones globales clínicas de gravedad de la enfermedad (CGI-S). Los efectos adversos presentes al menos en el 5 % de los pacientes del grupo de pramipexol y los más comunes en pacientes tratados con pramipexol que en pacientes tratados con placebo fueron: cefalea (27,9 %, placebo 25,0 %), somnolencia (7,0 %, placebo 5,0 %), náuseas (18,6 %, placebo 10,0 %), vómitos (11,6 %, placebo 0,0 %), dolor abdominal superior (7,0 %, placebo 5,0 %), hipotensión ortostática (9,3 %, placebo 5,5 %), mialgia (9,3 %, placebo 5,0 %), trastornos del sueño (7,0 %, placebo 0,0 %), disnea (7,0 %, placebo 0,0 %) e infecciones del tracto respiratorio superior (7,0 %, placebo 5,0 %). Otros efectos adversos significativos que condujeron a la interrupción de la medicación del estudio para pacientes tratados con pramipexol fueron estado de confusión, trastornos del habla y agravamiento de la enfermedad (ver sección 4.2).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración oral, la absorción de pramipexol es rápida y completa. La biodisponibilidad absoluta es superior al 90 % y las concentraciones máximas en plasma se alcanzan en un plazo de entre 1 y 3 horas. La administración conjunta con alimentos no redujo la magnitud pero sí la velocidad de absorción de pramipexol. 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 solo en una pequeña proporción.

Eliminación

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios de toxicidad a dosis repetidas mostraron que pramipexol ejercía efectos funcionales que principalmente afectaban al SNC y al sistema reproductor de las hembras y que probablemente eran el resultado de un efecto farmacodinámico excesivo de pramipexol.

En el cerdo enano *minipig* se observaron disminuciones en la presión diastólica y sistólica y en la frecuencia cardiaca, y se percibió una tendencia a un efecto hipotensor en el mono.

Se han investigado en ratas y conejos los efectos potenciales de pramipexol sobre la función reproductora. Pramipexol no fue teratogénico en ratas ni en conejos pero resultó embriotóxico en la rata a dosis tóxicas para las madres. Debido a la selección de especies animales y a los limitados parámetros investigados, los efectos adversos de pramipexol sobre el embarazo y la fertilidad masculina no han sido totalmente dilucidados.

En ratas se ha observado un retraso en el desarrollo sexual (es decir, separación del prepucio y apertura vaginal). Se desconoce la relevancia en humanos.

Pramipexol no fue genotóxico. En un estudio de carcinogénesis, las ratas macho desarrollaron hiperplasia de las células de Leydig y adenomas, cuya explicación radica en el efecto inhibitorio de pramipexol sobre la prolactina. Este hallazgo no es clínicamente relevante en el hombre. El mismo estudio también demostró que, a dosis de 2 mg/kg (de sal) y superiores, pramipexol se asociaba a una degeneración de la retina en ratas albinas. Este último hallazgo no se observó en ratas pigmentadas, ni en un estudio de carcinogénesis de 2 años de duración en ratones albinos ni en ninguna de las demás especies investigadas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Manitol
Almidón de maíz
Sílice coloidal anhidra
Povidona K 25
Estearato de magnesio

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 °C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de OPA/aluminio/PVC-aluminio.
Cada tira blíster contiene 10 comprimidos.
Envases con 3 o 10 tiras blíster (30 o 100 comprimidos).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

SIFROL 0,088 mg comprimidos
EU/1/97/050/001-002

SIFROL 0,18 mg comprimidos
EU/1/97/050/003-004

SIFROL 0,35 mg comprimidos
EU/1/97/050/011-012

SIFROL 0,7 mg comprimidos
EU/1/97/050/005-006

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 14/octubre/1997
Fecha de la última renovación: 14/octubre/2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

SIFROL 0,26 mg comprimidos de liberación prolongada
SIFROL 0,52 mg comprimidos de liberación prolongada
SIFROL 1,05 mg comprimidos de liberación prolongada
SIFROL 1,57 mg comprimidos de liberación prolongada
SIFROL 2,1 mg comprimidos de liberación prolongada
SIFROL 2,62 mg comprimidos de liberación prolongada
SIFROL 3,15 mg comprimidos de liberación prolongada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

SIFROL 0,26 mg comprimidos de liberación prolongada

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 0,375 mg de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato, equivalentes a 0,26 mg de pramipexol.

SIFROL 0,52 mg comprimidos de liberación prolongada

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 0,75 mg de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato, equivalentes a 0,52 mg de pramipexol.

SIFROL 1,05 mg comprimidos de liberación prolongada

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 1,5 mg de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato, equivalentes a 1,05 mg de pramipexol.

SIFROL 1,57 mg comprimidos de liberación prolongada

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 2,25 mg de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato, equivalentes a 1,57 mg de pramipexol.

SIFROL 2,1 mg comprimidos de liberación prolongada

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 3 mg de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato, equivalentes a 2,1 mg de pramipexol.

SIFROL 2,62 mg comprimidos de liberación prolongada

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 3,75 mg de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato, equivalentes a 2,62 mg de pramipexol.

SIFROL 3,15 mg comprimidos de liberación prolongada

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 4,5 mg de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato, equivalentes a 3,15 mg de pramipexol.

Nota:

Las dosis de pramipexol publicadas en la bibliografía hacen referencia a la forma sal.
Por lo tanto, las dosis de pramipexol se expresarán tanto en forma de base como de sal (entre paréntesis).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación prolongada

SIFROL 0,26 mg comprimidos de liberación prolongada

Los comprimidos son blancos o blanco amarillento, redondos, con bordes biselados y presentan un código en relieve (en una cara el código P1 y en la otra cara el símbolo de la compañía Boehringer Ingelheim).

SIFROL 0,52 mg comprimidos de liberación prolongada

Los comprimidos son blancos o blanco amarillento, redondos, con bordes biselados y presentan un código en relieve (en una cara el código P2 y en la otra cara el símbolo de la compañía Boehringer Ingelheim).

SIFROL 1,05 mg comprimidos de liberación prolongada

Los comprimidos son blancos o blanco amarillento, ovalados y presentan un código en relieve (en una cara el código P3 y en la otra cara el símbolo de la compañía Boehringer Ingelheim).

SIFROL 1,57 mg comprimidos de liberación prolongada

Los comprimidos son blancos o blanco amarillento, ovalados y presentan un código en relieve (en una cara el código P12 y en la otra cara el símbolo de la compañía Boehringer Ingelheim).

SIFROL 2,1 mg comprimidos de liberación prolongada

Los comprimidos son blancos o blanco amarillento, ovalados y presentan un código en relieve (en una cara el código P4 y en la otra cara el símbolo de la compañía Boehringer Ingelheim).

SIFROL 2,62 mg comprimidos de liberación prolongada

Los comprimidos son blancos o blanco amarillento, ovalados y presentan un código en relieve (en una cara el código P13 y en la otra cara el símbolo de la compañía Boehringer Ingelheim).

SIFROL 3,15 mg comprimidos de liberación prolongada

Los comprimidos son blancos o blanco amarillento, ovalados y presentan un código en relieve (en una cara el código P5 y en la otra cara el símbolo de la compañía Boehringer Ingelheim).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

SIFROL 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 levodopa desaparece o se convierte en irregular y se producen fluctuaciones del efecto terapéutico (fluctuaciones al final de la dosis o fluctuaciones "on/off").

4.2 Posología y forma de administración

Posología

SIFROL comprimidos de liberación prolongada son una formulación oral de pramipexol de administración una vez al día.

Tratamiento inicial

Las dosis deben aumentarse progresivamente, partiendo de una dosis inicial diaria de 0,26 mg de base (0,375 mg de sal), que se incrementará cada 5-7 días. Siempre que los pacientes no experimenten reacciones adversas intolerables, la dosis debe ajustarse hasta alcanzar un efecto terapéutico máximo.

Pauta de aumento progresivo de la dosis de SIFROL comprimidos de liberación prolongada		
Semana	Dosis diaria (mg de base)	Dosis diaria (mg de sal)
1	0,26	0,375
2	0,52	0,75
3	1,05	1,5

Si es necesario un incremento de dosis adicional, la dosis diaria se debe aumentar en 0,52 mg de base (0,75 mg de sal) a intervalos semanales, hasta una dosis máxima de 3,15 mg de base (4,5 mg de sal) por día. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la incidencia de somnolencia aumenta con dosis superiores a 1,05 mg de base (1,5 mg de sal) por día (ver sección 4.8).

Los pacientes que ya estén tomando SIFROL comprimidos pueden cambiar a SIFROL comprimidos de liberación prolongada de forma inmediata, a la misma dosis diaria. Tras el cambio a SIFROL comprimidos de liberación prolongada, la dosis debe ajustarse dependiendo de la respuesta terapéutica del paciente (ver sección 5.1).

Tratamiento de mantenimiento

La dosis individual de pramipexol debe estar comprendida entre 0,26 mg de base (0,375 mg de sal) y un máximo de 3,15 mg de base (4,5 mg de sal) diarios. Durante el aumento progresivo de la dosis en ensayos pivotaes, la eficacia se observó con una dosis inicial diaria de 1,05 mg de base (1,5 mg de sal). Deben realizarse ajustes adicionales en la dosificación en base a la respuesta clínica y la incidencia de reacciones adversas. En los ensayos clínicos, aproximadamente un 5 % de los pacientes fueron tratados con dosis inferiores a 1,05 mg de base (1,5 mg de sal). En la enfermedad de Parkinson avanzada, pueden ser útiles dosis superiores a 1,05 mg de base (1,5 mg de sal) al día en pacientes en los cuales se pretenda una reducción del tratamiento con levodopa. Se recomienda una reducción de la dosis de levodopa, tanto durante el aumento progresivo de la dosis como durante el tratamiento de mantenimiento con SIFROL, dependiendo de las reacciones de los pacientes individuales (ver sección 4.5).

Olvido de dosis

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

Interrupción del tratamiento

La interrupción brusca de la terapia dopaminérgica puede conducir al desarrollo de síndrome neuroléptico maligno o de síndrome de abstinencia a agonistas de la dopamina. La dosis de pramipexol debe reducirse gradualmente en etapas de 0,52 mg de base (0,75 mg de sal) por día hasta llegar a una dosis de 0,26 mg de base (0,375 mg de sal). Posteriormente, la dosis se reducirá gradualmente en etapas de 0,26 mg de base (0,375 mg de sal) por día (ver sección 4.4). No obstante, puede aparecer síndrome de abstinencia a agonistas de la dopamina durante la reducción progresiva y puede ser necesario un aumento temporal de la dosis antes de reanudar la reducción progresiva (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal

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

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

En pacientes con un aclaramiento de creatinina de entre 30 y 50 ml/min, el tratamiento debe iniciarse con 0,26 mg de SIFROL comprimidos de liberación prolongada en días alternos. Transcurrida una semana hay que tener cuidado y evaluar cautelosamente 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 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 comprimidos 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. Debe considerarse el uso de SIFROL comprimidos.

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 no ha sido investigada.

Población pediátrica

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

Forma de administración

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

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Cuando se prescriba SIFROL a un paciente con enfermedad de Parkinson con insuficiencia renal, se sugiere una reducción de la dosis según lo indicado en la sección 4.2.

Alucinaciones

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

Discinesia

En el tratamiento combinado con levodopa de la enfermedad de Parkinson avanzada, pueden producirse discinesias durante el ajuste inicial de la dosis de SIFROL. 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 de 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 pramipexol con la aparición de somnolencia y episodios de sueño repentino, especialmente en pacientes con la enfermedad de Parkinson. Se han notificado episodios poco frecuentes de sueño repentino durante las actividades diarias, en algunas ocasiones sin señales de aviso previas. Debe informarse a los pacientes de este efecto adverso y aconsejarseles precaución en la conducción o utilización de máquinas durante el tratamiento con SIFROL. Los pacientes que hayan presentado somnolencia y/o un episodio de sueño repentino no deben conducir o utilizar máquinas. Asimismo, se debe considerar una reducción de la dosis o la finalización del tratamiento. Debido a posibles efectos aditivos, debe tenerse precaución cuando los pacientes estén tomando otros medicamentos sedantes o alcohol en combinación con pramipexol (ver las secciones 4.5, 4.7 y 4.8).

Trastornos del control de impulsos

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

Manía y delirio

Se debe monitorizar regularmente el desarrollo de manía y delirio en los pacientes. Debe informarse a los pacientes y cuidadores de que puede presentarse manía y delirio en pacientes tratados con pramipexol. Si se desarrollan dichos síntomas, se debe considerar una reducción de la dosis o la interrupción gradual del tratamiento.

Pacientes con alteraciones psicóticas

Los pacientes con alteraciones psicóticas solo deben ser tratados con agonistas dopaminérgicos cuando los potenciales beneficios superen a los riesgos. Debe evitarse la administración concomitante de medicamentos antipsicóticos con pramipexol (ver sección 4.5).

Monitorización oftalmológica

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

Enfermedad cardiovascular grave

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

Síndrome neuroléptico maligno

Ante la interrupción brusca del tratamiento dopaminérgico se han notificado síntomas indicativos del síndrome neuroléptico maligno (ver sección 4.2).

Síndrome de abstinencia a agonistas de la dopamina (SAAD)

Se ha notificado SAAD con los agonistas de la dopamina, incluido pramipexol (ver sección 4.8). Para interrumpir el tratamiento en pacientes con enfermedad de Parkinson, pramipexol debe reducirse progresivamente (ver sección 4.2). Algunos datos sugieren que los pacientes con trastornos del control de los impulsos y los que reciben una dosis diaria alta y/o dosis acumuladas altas de agonistas de la dopamina pueden tener un riesgo mayor de desarrollo de SAAD. Los síntomas de abstinencia pueden incluir apatía, ansiedad, depresión, cansancio, sudoración y dolor y no responden a levodopa. Antes de reducir progresivamente e interrumpir pramipexol, debe informarse a los pacientes sobre los posibles síntomas de abstinencia. Debe vigilarse estrechamente a los pacientes durante la reducción progresiva y la interrupción. En caso de síntomas de abstinencia intensos y/o persistentes, puede considerarse la readministración temporal de pramipexol con la dosis mínima eficaz.

Restos en las heces

Algunos pacientes han comunicado la aparición de restos en las heces que pueden parecer comprimidos intactos de SIFROL comprimidos de liberación prolongada. Si el paciente comunica dicha observación, el médico debe volver a valorar la respuesta del paciente al tratamiento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Unión a proteínas plasmáticas

La unión de pramipexol a las proteínas plasmáticas es muy baja (< 20 %), al igual que el metabolismo en humanos. Por consiguiente, son improbables las interacciones con otros medicamentos que afecten a la unión a proteínas plasmáticas o a la eliminación metabólica. Como los anticolinérgicos se eliminan principalmente por vía metabólica, el potencial de interacciones es limitado, si bien la

interacción con anticolinérgicos no se ha investigado. No se han observado interacciones farmacocinéticas con selegilina y levodopa.

Inhibidores/competidores de la vía de eliminación renal activa

Cimetidina redujo el aclaramiento renal de pramipexol en aproximadamente un 34 %, presumiblemente debido a la inhibición del sistema de transporte secretor catiónico de los túbulos renales. Por lo tanto, los medicamentos que son inhibidores de esta vía de eliminación renal activa o que son eliminados por esta vía, tales como cimetidina, amantadina, mexiletina, zidovudina, cisplatino, quinina y procainamida, pueden 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.

Combinación con levodopa

Cuando SIFROL 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.

Debido a posibles efectos aditivos, debe tenerse precaución cuando los pacientes estén tomando otros medicamentos sedantes o alcohol en combinación con pramipexol (ver las secciones 4.4, 4.7 y 4.8).

Medicamentos antipsicóticos

Debe evitarse la administración concomitante de medicamentos antipsicóticos con pramipexol (ver sección 4.4), p. ej., si se puede esperar antagonismo.

4.6 Fertilidad, 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 (ver sección 5.3). No debe utilizarse SIFROL durante el embarazo a menos que sea claramente necesario, es decir, si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

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

Debido a la ausencia de datos en humanos, SIFROL 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.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Pueden producirse alucinaciones o somnolencia.

Los pacientes en tratamiento con SIFROL 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 recurrentes y la somnolencia se hayan resuelto (ver también las secciones 4.4, 4.5 y 4.8).

4.8 Reacciones adversas

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

La mayoría de las reacciones adversas normalmente comienzan al inicio de la terapia y tienden a desaparecer en el transcurso del tratamiento.

Las reacciones adversas se enumeran dentro de los intervalos de frecuencia (número de pacientes en los que se prevé que se presentará una reacción adversa) según la clasificación por órganos y sistemas, según las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$); muy raras ($< 1/10\ 000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas ($\geq 5\%$) en pacientes con enfermedad de Parkinson, más frecuentes con el tratamiento con pramipexol que con placebo, fueron náuseas, discinesia, hipotensión, mareo, somnolencia, insomnio, estreñimiento, alucinaciones, cefalea 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 ajusta demasiado rápido.

Sistema corporal	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000)	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones			neumonía		
Trastornos endocrinos			secreción inadecuada de la hormona antidiurética ¹		
Trastornos psiquiátricos		insomnio alucinaciones sueños anormales confusión síntomas conductuales de trastornos del control de los impulsos y compulsiones	compulsión ludopatía inquietud hipersexualidad delusión trastornos de la libido paranoia delirio atracones ¹ hiperfagia ¹	manía	
Trastornos del sistema nervioso	somnolencia mareo discinesia	cefalea	episodios de sueño repentino amnesia hipercinesia síncope		
Trastornos oculares		alteraciones visuales incluyendo diplopia visión borrosa disminución de la agudeza visual			
Trastornos cardíacos			insuficiencia cardíaca ¹		
Trastornos vasculares		hipotensión			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			disnea hipo		
Trastornos gastrointestinales	náuseas	estreñimiento vómitos			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			hipersensibilidad prurito exantema		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				erección peneana espontánea	

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		fatiga edema periférico			síndrome de abstinencia a agonistas de la dopamina, incluyendo apatía, ansiedad, depresión, fatiga, sudoración y dolor
Exploraciones complementarias		disminución de peso incluyendo pérdida de apetito	aumento de peso		

¹ 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 a casos poco frecuentes de somnolencia excesiva durante el día y episodios de sueño repentino (ver también sección 4.4).

Trastornos de la libido

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

Trastornos del control de impulsos

Los pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos, incluido SIFROL, pueden presentar ludopatía, aumento de la libido, hipersexualidad, gasto o compra compulsivos, atracones e ingesta compulsiva (ver sección 4.4).

En un estudio transversal de casos y controles y cribado retrospectivo que incluyó a 3 090 pacientes con la enfermedad de Parkinson, el 13,6 % de todos los pacientes que recibieron tratamiento dopaminérgico o no dopaminérgico tuvieron síntomas de un trastorno del control de los impulsos durante los seis últimos meses. Los síntomas observados incluyen ludopatía, compra compulsiva, atracones y trastorno sexual compulsivo (hipersexualidad). Los posibles factores de riesgo independientes de presentar trastornos del control de los impulsos incluyeron tratamientos dopaminérgicos y dosis más altas de tratamientos dopaminérgicos, edades más jóvenes (≤ 65 años), no estar casado e historial declarado de comportamiento ludopático en la familia.

Síndrome de abstinencia a agonistas de la dopamina

Pueden producirse efectos adversos no motores al reducir gradualmente la dosis o suspender los agonistas de la dopamina, incluido pramipexol. Los síntomas incluyen apatía, ansiedad, depresión, fatiga, sudoración y dolor (ver sección 4.4).

Insuficiencia cardiaca

Se ha notificado insuficiencia cardiaca en pacientes tratados con pramipexol durante los ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización. En un estudio farmacoepidemiológico, se asoció el uso de pramipexol a un aumento del riesgo de insuficiencia cardiaca en comparación con el no uso de pramipexol (cociente de riesgos observado 1,86; IC 95 %, 1,21-2,85).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No se dispone de experiencia clínica con una sobredosis masiva. Las reacciones adversas esperadas serían aquellas relacionadas con el perfil farmacodinámico de un agonista dopaminérgico, incluyendo náuseas, vómitos, hipercinesia, alucinaciones, agitación e hipotensión. No hay un antídoto establecido para la sobredosis de un agonista dopaminérgico. En caso de aparecer signos de estimulación del sistema nervioso central, puede estar indicado un agente neuroléptico. El tratamiento de la sobredosis puede requerir medidas de soporte generales, así como lavado gástrico, administración de soluciones intravenosas, administración de carbón activado y monitorización electrocardiográfica.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 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, la liberación y el recambio de la dopamina.

Efectos farmacodinámicos

En voluntarios humanos, se ha observado una reducción dosis-dependiente de la prolactina. En un ensayo clínico con voluntarios sanos en el que SIFROL comprimidos de liberación prolongada fue ajustado más rápidamente (cada 3 días) de lo recomendado hasta 3,15 mg de pramipexol base (4,5 mg de sal) por día, se observó un aumento de la presión sanguínea y de la frecuencia cardíaca. Dichos efectos no se observaron en estudios con pacientes.

Eficacia clínica y seguridad en la enfermedad de Parkinson

En pacientes, pramipexol atenúa los signos y síntomas de la enfermedad de Parkinson idiopática. Los ensayos clínicos controlados con placebo incluyeron aproximadamente a 1 800 pacientes en estadios I-V de Hoehn y Yahr tratados con pramipexol. De ellos, aproximadamente 1 000 se encontraban en los estadios más avanzados, recibieron tratamiento concomitante con levodopa y sufrieron complicaciones motoras.

En la enfermedad de Parkinson inicial y avanzada, la eficacia de pramipexol en los ensayos clínicos controlados se mantuvo durante aproximadamente 6 meses. En ensayos de continuación abiertos de más de 3 años de duración no se observaron indicios de disminución de la eficacia.

En un ensayo clínico doble ciego controlado de 2 años de duración, el tratamiento inicial con pramipexol retrasó significativamente el comienzo de complicaciones motoras y redujo su incidencia en comparación con el tratamiento inicial con levodopa. Este retraso en las complicaciones motoras con pramipexol debe ser sopesado frente a la mayor mejoría de la función motora con levodopa (medida según el cambio medio en la puntuación UPDRS). La incidencia total de alucinaciones y

somnolencia fue generalmente superior durante la fase de aumento progresivo de la dosis en el grupo de pramipexol. Sin embargo, no hubo una diferencia significativa durante la fase de mantenimiento. Estos puntos deben ser considerados a la hora de comenzar el tratamiento con pramipexol en pacientes con la enfermedad de Parkinson.

La seguridad y eficacia de SIFROL comprimidos de liberación prolongada en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson se evaluó en un programa multinacional de desarrollo farmacéutico consistente en tres ensayos controlados aleatorizados. Dos ensayos se llevaron a cabo en pacientes con enfermedad de Parkinson inicial y el otro ensayo se realizó con pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada.

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

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

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

La eficacia se mantuvo en 87 de los 103 pacientes que cambiaron a SIFROL comprimidos 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 los criterios para una eficacia mantenida en la puntuación UPDRS Partes II+III, el cambio respecto del valor inicial no se consideró clínicamente relevante.

Solo un paciente que cambió a SIFROL comprimidos 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 en todos los grupos de la población pediátrica en la enfermedad de Parkinson (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

En un ensayo de fase I, en el que se evaluó pramipexol comprimidos de liberación inmediata y pramipexol comprimidos 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 comprimidos de liberación prolongada administrado una vez al día y SIFROL comprimidos administrado tres veces al día fueron equivalentes.

La administración una vez al día de SIFROL comprimidos 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 comprimidos de liberación inmediata.

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

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

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

Eliminación

La excreción renal de pramipexol inalterado constituye la vía principal de eliminación. Aproximadamente el 90 % de la dosis marcada con C^{14} se elimina a través del riñón, mientras que en las heces se detecta menos del 2 %. El aclaramiento total de pramipexol es aproximadamente de 500 ml/min y el aclaramiento renal, aproximadamente de 400 ml/min. La semivida de eliminación ($t_{1/2}$) oscila entre 8 horas en las personas jóvenes y 12 horas en los ancianos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios de toxicidad a dosis repetidas mostraron que pramipexol ejercía efectos funcionales que principalmente afectaban al SNC y al sistema reproductor de las hembras y que probablemente eran el resultado de un efecto farmacodinámico excesivo de pramipexol.

En el cerdo enano *minipig* se observaron disminuciones en la presión diastólica y sistólica y en la frecuencia cardíaca, y se percibió una tendencia a un efecto hipotensor en el mono.

Se han investigado en ratas y conejos los efectos potenciales de pramipexol sobre la función reproductora. Pramipexol no fue teratogénico en ratas ni en conejos pero resultó embriotóxico en la rata a dosis tóxicas para las madres. Debido a la selección de especies animales y a los limitados parámetros investigados, los efectos adversos de pramipexol sobre el embarazo y la fertilidad masculina no han sido totalmente dilucidados.

En ratas se ha observado un retraso en el desarrollo sexual (es decir, separación del prepucio y apertura vaginal). Se desconoce la relevancia en humanos.

Pramipexol no fue genotóxico. En un estudio de carcinogénesis, las ratas macho desarrollaron hiperplasia de las células de Leydig y adenomas, cuya explicación radica en el efecto inhibitor de pramipexol sobre la prolactina. Este hallazgo no es clínicamente relevante en el hombre. El mismo estudio también demostró que, a dosis de 2 mg/kg (de sal) y superiores, pramipexol se asociaba a una degeneración de la retina en ratas albinas. Este último hallazgo no se observó en ratas pigmentadas, ni en un estudio de carcinogénesis de 2 años de duración en ratones albinos ni en ninguna de las demás especies investigadas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Hipromelosa 2208
Almidón de maíz
Carbómero 941
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.
Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de OPA/aluminio/PVC-aluminio.
Cada tira blíster contiene 10 comprimidos de liberación prolongada.
Envases con 1, 3 o 10 tiras blíster (10, 30 o 100 comprimidos de liberación prolongada)

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

SIFROL 0,26 mg comprimidos de liberación prolongada
EU/1/97/050/013-015

SIFROL 0,52 mg comprimidos de liberación prolongada
EU/1/97/050/016-018

SIFROL 1,05 mg comprimidos de liberación prolongada
EU/1/97/050/019-021

SIFROL 1,57 mg comprimidos de liberación prolongada
EU/1/97/050/028-030

SIFROL 2,1 mg comprimidos de liberación prolongada
EU/1/97/050/022-024

SIFROL 2,62 mg comprimidos de liberación prolongada
EU/1/97/050/031-033

SIFROL 3,15 mg comprimidos de liberación prolongada
EU/1/97/050/025-027

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 14/octubre/1997

Fecha de la última renovación: 14/octubre/2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 – 61
59320 Ennigerloh
Alemania

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Paris
Francia

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPs)

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Estuche

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

SIFROL 0,088 mg comprimidos
pramipexol

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 0,125 mg de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato, equivalentes a 0,088 mg de pramipexol.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos
100 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30 °C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/97/050/001 [30 comprimidos]
EU/1/97/050/002 [100 comprimidos]

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

SIFROL 0,088 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

Blíster

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

SIFROL 0,088 mg comprimidos
pramipexol

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Estuche

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

SIFROL 0,18 mg comprimidos
pramipexol

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 0,25 mg de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato, equivalentes a 0,18 mg de pramipexol.

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

30 comprimidos
100 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30 °C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/97/050/003 [30 comprimidos]
EU/1/97/050/004 [100 comprimidos]

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

SIFROL 0,18 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

Blíster

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

SIFROL 0,18 mg comprimidos
pramipexol

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Estuche

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

SIFROL 0,35 mg comprimidos
pramipexol

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 0,5 mg de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato, equivalentes a 0,35 mg de pramipexol.

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

30 comprimidos
100 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30 °C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/97/050/011 [30 comprimidos]
EU/1/97/050/012 [100 comprimidos]

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

SIFROL 0,35 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

Blíster

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

SIFROL 0,35 mg comprimidos
pramipexol

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Estuche

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

SIFROL 0,7 mg comprimidos
pramipexol

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 1,0 mg de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato, equivalente a 0,7 mg de pramipexol.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos
100 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30 °C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/97/050/005 [30 comprimidos]
EU/1/97/050/006 [100 comprimidos]

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

SIFROL 0,7 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

Blíster

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

SIFROL 0,7 mg comprimidos
pramipexol

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Estuche

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

SIFROL 0,26 mg comprimidos de liberación prolongada
pramipexol

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 0,375 mg de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato, equivalentes a 0,26 mg de pramipexol.

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

10 comprimidos de liberación prolongada
30 comprimidos de liberación prolongada
100 comprimidos de liberación prolongada

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Una vez al día.
Tragar entero, no masticar, dividir o triturar.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/97/050/013 [10 comprimidos de liberación prolongada]
EU/1/97/050/014 [30 comprimidos de liberación prolongada]
EU/1/97/050/015 [100 comprimidos de liberación prolongada]

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

SIFROL 0,26 mg comprimidos de liberación prolongada

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

Blíster

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

SIFROL 0,26 mg comprimidos de liberación prolongada
pramipexol

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Estuche

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

SIFROL 0,52 mg comprimidos de liberación prolongada
pramipexol

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 0,75 mg de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato, equivalentes a 0,52 mg de pramipexol.

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

10 comprimidos de liberación prolongada
30 comprimidos de liberación prolongada
100 comprimidos de liberación prolongada

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Una vez al día.
Tragar entero, no masticar, dividir o triturar.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/97/050/016 [10 comprimidos de liberación prolongada]
EU/1/97/050/017 [30 comprimidos de liberación prolongada]
EU/1/97/050/018 [100 comprimidos de liberación prolongada]

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

SIFROL 0,52 mg comprimidos de liberación prolongada

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

Blíster

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

SIFROL 0,52 mg comprimidos de liberación prolongada
pramipexol

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Estuche

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

SIFROL 1,05 mg comprimidos de liberación prolongada
pramipexol

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 1,5 mg de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato, equivalentes a 1,05 mg de pramipexol.

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

10 comprimidos de liberación prolongada
30 comprimidos de liberación prolongada
100 comprimidos de liberación prolongada

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Una vez al día.
Tragar entero, no masticar, dividir o triturar.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/97/050/019 [10 comprimidos de liberación prolongada]
EU/1/97/050/020 [30 comprimidos de liberación prolongada]
EU/1/97/050/021 [100 comprimidos de liberación prolongada]

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

SIFROL 1,05 mg comprimidos de liberación prolongada

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

Blíster

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

SIFROL 1,05 mg comprimidos de liberación prolongada
pramipexol

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Estuche

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

SIFROL 1,57 mg comprimidos de liberación prolongada
pramipexol

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 2,25 mg de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato, equivalentes a 1,57 mg de pramipexol.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

10 comprimidos de liberación prolongada
30 comprimidos de liberación prolongada
100 comprimidos de liberación prolongada

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Una vez al día.
Tragar entero, no masticar, dividir o triturar.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/97/050/028 [10 comprimidos de liberación prolongada]
EU/1/97/050/029 [30 comprimidos de liberación prolongada]
EU/1/97/050/030 [100 comprimidos de liberación prolongada]

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

SIFROL 1,57 mg comprimidos de liberación prolongada

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

Blíster

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

SIFROL 1,57 mg comprimidos de liberación prolongada
pramipexol

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Estuche

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

SIFROL 2,1 mg comprimidos de liberación prolongada
pramipexol

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 3 mg de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato, equivalentes a 2,1 mg de pramipexol.

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

10 comprimidos de liberación prolongada
30 comprimidos de liberación prolongada
100 comprimidos de liberación prolongada

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Una vez al día.
Tragar entero, no masticar, dividir o triturar.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/97/050/022 [10 comprimidos de liberación prolongada]
EU/1/97/050/023 [30 comprimidos de liberación prolongada]
EU/1/97/050/024 [100 comprimidos de liberación prolongada]

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

SIFROL 2,1 mg comprimidos de liberación prolongada

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

Blíster

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

SIFROL 2,1 mg comprimidos de liberación prolongada
pramipexol

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Estuche

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

SIFROL 2,62 mg comprimidos de liberación prolongada
pramipexol

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 3,75 mg de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato, equivalentes a 2,62 mg de pramipexol.

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

10 comprimidos de liberación prolongada
30 comprimidos de liberación prolongada
100 comprimidos de liberación prolongada

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Una vez al día.
Tragar entero, no masticar, dividir o triturar.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/97/050/031 [10 comprimidos de liberación prolongada]
EU/1/97/050/032 [30 comprimidos de liberación prolongada]
EU/1/97/050/033 [100 comprimidos de liberación prolongada]

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

SIFROL 2,62 mg comprimidos de liberación prolongada

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

Blíster

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

SIFROL 2,62 mg comprimidos de liberación prolongada
pramipexol

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Estuche

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

SIFROL 3,15 mg comprimidos de liberación prolongada
pramipexol

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 4,5 mg de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato, equivalentes a 3,15 mg de pramipexol.

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

10 comprimidos de liberación prolongada
30 comprimidos de liberación prolongada
100 comprimidos de liberación prolongada

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Una vez al día.
Tragar entero, no masticar, dividir o triturar.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/97/050/025 [10 comprimidos de liberación prolongada]
EU/1/97/050/026 [30 comprimidos de liberación prolongada]
EU/1/97/050/027 [100 comprimidos de liberación prolongada]

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

SIFROL 3,15 mg comprimidos de liberación prolongada

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

Blíster

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

SIFROL 3,15 mg comprimidos de liberación prolongada
pramipexol

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

SIFROL 0,088 mg comprimidos
SIFROL 0,18 mg comprimidos
SIFROL 0,35 mg comprimidos
SIFROL 0,7 mg comprimidos
pramipexol

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es SIFROL y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar SIFROL
3. Cómo tomar SIFROL
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de SIFROL
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es SIFROL y para qué se utiliza

SIFROL contiene el principio activo pramipexol y pertenece a un grupo de medicamentos denominados agonistas dopaminérgicos, que estimulan los receptores de la dopamina en el cerebro. La estimulación de los receptores dopaminérgicos desencadena impulsos nerviosos en el cerebro que ayudan a controlar los movimientos del cuerpo.

SIFROL se utiliza para:

- tratar los síntomas de la enfermedad de Parkinson idiopática en adultos. Puede utilizarse solo o en combinación con levodopa (otro medicamento para la enfermedad de Parkinson).
- tratar los síntomas del síndrome de piernas inquietas idiopático de moderado a grave en adultos.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar SIFROL

No tome SIFROL

- si es alérgico a pramipexol o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar SIFROL. Informe a su médico si padece o ha padecido alguna enfermedad o síntoma, especialmente cualquiera de los siguientes:

- Enfermedad del riñón.
- Alucinaciones (ver, oír o sentir cosas que no están presentes). La mayoría de las alucinaciones son visuales.
- Discinesia (p. ej., movimientos involuntarios anormales de las extremidades). Si tiene enfermedad de Parkinson avanzada y también está tomando levodopa, podría presentar discinesia durante el aumento progresivo de la dosis de SIFROL.
- Disonía (imposibilidad de mantener el tronco y el cuello rectos y erguidos [disonía axial]). En concreto, podría experimentar flexión hacia delante de la cabeza y el cuello (denominada también antecolis), curvatura hacia delante de la zona lumbar (denominada también

camptocormia) o curvatura de la espalda hacia los lados (denominada también pleurotónos o síndrome de Pisa).

- Somnolencia y episodios de sueño repentino.
- Psicosis (p. ej., parecida a los síntomas de esquizofrenia).
- Alteración de la visión. Debe someterse a revisiones oculares periódicas durante el tratamiento con SIFROL.
- Enfermedad grave del corazón o de los vasos sanguíneos. Debe someterse a controles periódicos de la presión sanguínea, especialmente al principio del tratamiento, con el fin de evitar la hipotensión postural (un descenso de la presión de la sangre al ponerse de pie).
- Aumento del síndrome de piernas inquietas. Si experimenta que los síntomas empiezan antes de lo habitual por la noche (o incluso por la tarde), son más intensos o afectan a partes más extensas de las extremidades afectadas o afectan a otras extremidades. Es posible que su médico le reduzca la dosis o interrumpa el tratamiento.

Informe a su médico si usted, su familia o cuidadores notan que usted está desarrollando impulsos o ansias de comportarse de forma inusual en usted y que no puede resistirse al impulso, instinto o tentación de llevar a cabo ciertas actividades que pueden dañarle a usted o a otros. Esto se denomina trastorno del control de impulsos y puede incluir comportamientos como adicción al juego, ingesta o gasto excesivos, apetito o interés sexuales anormalmente altos con un aumento de los pensamientos y sentimientos sexuales. Podría ser necesario que su médico ajuste la dosis o interrumpa el tratamiento.

Informe a su médico si usted, su familia o cuidadores notan que usted está desarrollando manía (agitación, sentirse exaltado o sobreexcitado) o delirio (disminución de la consciencia, confusión o pérdida de contacto con la realidad). Podría ser necesario que su médico ajuste su dosis o interrumpa el tratamiento.

Informe a su médico si nota síntomas como depresión, apatía, ansiedad, fatiga, sudoración o dolor al interrumpir o reducir el tratamiento con SIFROL. Si los problemas persisten más de unas semanas, podría ser necesario que su médico ajuste su tratamiento.

Informe a su médico si está notando incapacidad para mantener el tronco y el cuello rectos y erguidos (distonía axial). En este caso, es posible que su médico decida ajustar o modificar su tratamiento.

Niños y adolescentes

SIFROL no está recomendado para uso en niños o adolescentes menores de 18 años.

Otros medicamentos y SIFROL

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto incluye medicamentos, plantas medicinales, alimentos naturales o suplementos nutricionales que haya obtenido sin receta médica.

Debe evitar el uso de SIFROL junto con medicamentos antipsicóticos.

Tenga precaución si está utilizando los siguientes medicamentos:

- cimetidina (para el tratamiento del exceso de ácido y de las úlceras en el estómago)
- amantadina (que puede ser utilizada en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson)
- mexiletina (para el tratamiento de latidos del corazón irregulares, un trastorno conocido como arritmia ventricular)
- zidovudina (que puede ser utilizada para tratar el síndrome de inmunodeficiencia adquirida [SIDA], una enfermedad del sistema inmunitario humano)
- cisplatino (para tratar varios tipos de cánceres)
- quinina (que puede ser utilizada para la prevención de los calambres dolorosos en las piernas que ocurren por la noche y para el tratamiento de un tipo de malaria conocido como malaria falciparum [malaria maligna])
- procainamida (para tratar el latido irregular del corazón)

Si está tomando levodopa, se recomienda disminuir la dosis de levodopa al iniciar el tratamiento con SIFROL.

Tenga precaución si está utilizando medicamentos tranquilizantes (con efecto sedante) o si bebe alcohol. En estos casos SIFROL puede afectar a su capacidad para conducir y manejar maquinaria.

Toma de SIFROL con alimentos, bebidas y alcohol

Debe tener precaución si bebe alcohol durante el tratamiento con SIFROL.

Puede tomar SIFROL con o sin alimentos.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. Su médico le indicará si debe continuar el tratamiento con SIFROL.

No se conoce el efecto de SIFROL sobre el feto. Por lo tanto, no tome SIFROL si está embarazada a menos que su médico se lo indique.

SIFROL no debe utilizarse durante la lactancia. SIFROL puede disminuir la producción de leche materna. Además, puede pasar a la leche materna y llegar a su bebé. Si el uso de SIFROL es imprescindible, debe interrumpirse la lactancia.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

SIFROL puede causar alucinaciones (ver, oír o sentir cosas que no están presentes). Si sucede, no conduzca ni maneje máquinas.

SIFROL se ha asociado con somnolencia y episodios de sueño repentino, especialmente en pacientes con enfermedad de Parkinson. Si sufre estos efectos adversos, no debe conducir ni manejar máquinas. Informe a su médico si esto le sucede.

3. Cómo tomar SIFROL

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico. Su médico le indicará la posología correcta.

Puede tomar SIFROL con o sin alimentos. Los comprimidos deben tragarse con agua.

Enfermedad de Parkinson

La dosis diaria debe tomarse repartida en 3 dosis iguales.

Durante la primera semana, la dosis habitual es 1 comprimido de SIFROL 0,088 mg tres veces al día (equivalente a 0,264 mg diarios):

	1ª semana
Número de comprimidos	1 comprimido de SIFROL 0,088 mg tres veces al día
Dosis diaria total (mg)	0,264

Esta dosis se incrementará cada 5-7 días según las indicaciones de su médico hasta que sus síntomas estén controlados (dosis de mantenimiento).

	2ª semana	3ª semana
Número de comprimidos	1 comprimido de SIFROL 0,18 mg tres veces al día o bien 2 comprimidos de SIFROL 0,088 mg tres veces al día	1 comprimido de SIFROL 0,35 mg tres veces al día o bien 2 comprimidos de SIFROL 0,18 mg tres veces al día
Dosis diaria total (mg)	0,54	1,1

La dosis habitual de mantenimiento es 1,1 mg al día. Sin embargo, es posible que haya que aumentar más su dosis. Si fuera necesario, su médico podría aumentar su dosis de comprimidos hasta un máximo de 3,3 mg de pramipexol al día. También es posible reducir la dosis de mantenimiento a tres comprimidos de SIFROL 0,088 mg al día.

	Dosis mínima de mantenimiento	Dosis máxima de mantenimiento
Número de comprimidos	1 comprimido de SIFROL 0,088 mg tres veces al día	1 comprimido de SIFROL 0,7 mg y 1 comprimido de SIFROL 0,35 mg tres veces al día
Dosis diaria total (mg)	0,264	3,15

Pacientes con enfermedad renal

Si tiene una enfermedad del riñón moderada o grave, su médico le recetará una dosis inferior. En este caso, debe tomar los comprimidos solamente una o dos veces al día. Si tiene insuficiencia renal moderada, la dosis habitual de inicio es 1 comprimido de SIFROL 0,088 mg dos veces al día. Si tiene insuficiencia renal grave, la dosis habitual de inicio es 1 comprimido de SIFROL 0,088 mg al día.

Síndrome de piernas inquietas

La dosis se administra habitualmente una vez al día, por la noche, 2-3 horas antes de acostarse.

Durante la primera semana, la dosis habitual es 1 comprimido de SIFROL 0,088 mg una vez al día (equivalente a 0,088 mg al día):

	1ª semana
Número de comprimidos	1 comprimido de SIFROL 0,088 mg
Dosis diaria total (mg)	0,088

Esta dosis se incrementará cada 4-7 días según las indicaciones de su médico hasta que sus síntomas estén controlados (dosis de mantenimiento).

	2ª semana	3ª semana	4ª semana
Número de comprimidos	1 comprimido de SIFROL 0,18 mg o bien 2 comprimidos de SIFROL 0,088 mg	1 comprimido de SIFROL 0,35 mg o bien 2 comprimidos de SIFROL 0,18 mg o bien 4 comprimidos de SIFROL 0,088 mg	1 comprimido de SIFROL 0,35 mg y 1 comprimido de SIFROL 0,18 mg o bien 3 comprimidos de SIFROL 0,18 mg o bien 6 comprimidos de SIFROL 0,088 mg
Dosis diaria total (mg)	0,18	0,35	0,54

La dosis diaria no debe exceder de 6 comprimidos de SIFROL 0,088 mg o de una dosis de 0,54 mg (0,75 mg de pramipexol sal).

Si deja de tomar sus comprimidos durante unos días y quiere retomar el tratamiento, debe empezar otra vez por la dosis más pequeña y a continuación aumentar progresivamente la dosis tal y como hizo la primera vez. Consulte a su médico si tiene dudas.

Su médico evaluará su tratamiento después de 3 meses para decidir si continuar o no con el tratamiento.

Pacientes con enfermedad renal

Si tiene una enfermedad del riñón grave, es posible que SIFROL no sea un tratamiento adecuado para usted.

Si toma más SIFROL del que debe

Si ingiere accidentalmente demasiados comprimidos,

- consulte inmediatamente con su médico o servicio de urgencias del hospital más próximo.
- puede experimentar vómitos, inquietud o cualquiera de los efectos adversos descritos en la sección 4, "Posibles efectos adversos".

Si olvidó tomar SIFROL

No se preocupe. Omita esa dosis por completo y tome la próxima dosis a la hora correcta. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con SIFROL

No interrumpa su tratamiento con SIFROL sin consultar antes con su médico. Si debe interrumpir su tratamiento con este medicamento, su médico reducirá su dosis de forma gradual. Así se reduce el riesgo de empeorar los síntomas.

Si tiene la enfermedad de Parkinson no debe interrumpir su tratamiento con SIFROL de forma brusca. Una interrupción repentina puede causar la aparición de un trastorno llamado síndrome neuroléptico maligno que puede representar un riesgo muy importante para la salud. Los síntomas incluyen:

- acinesia (pérdida de movimiento muscular)
- rigidez muscular
- fiebre
- presión sanguínea inestable
- taquicardia (aumento del ritmo del corazón)
- confusión
- disminución del nivel de consciencia (p. ej., coma)

Si interrumpe el tratamiento o reduce la dosis de SIFROL también puede sufrir un trastorno médico denominado síndrome de abstinencia a agonistas de la dopamina. Los síntomas incluyen depresión, apatía, ansiedad, cansancio, sudoración o dolor. Si experimenta estos síntomas, debe ponerse en contacto con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. La clasificación de los efectos adversos se basa en las siguientes frecuencias:

Muy frecuentes	pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas
Frecuentes	pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas
Poco frecuentes	pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas
Raros	pueden afectar a hasta 1 de cada 1 000 personas
Muy raros	pueden afectar a hasta 1 de cada 10 000 personas
Frecuencia no conocida	no puede estimarse a partir de los datos disponibles

Si usted padece la enfermedad de Parkinson, puede experimentar los siguientes efectos adversos:

Muy frecuentes:

- Discinesia (p. ej., movimientos involuntarios anormales de las extremidades)
- Somnolencia
- Mareo
- Náuseas

Frecuentes:

- Necesidad de comportarse de una forma no habitual
- Alucinaciones (ver, oír o sentir cosas que no están presentes)
- Confusión
- Cansancio (fatiga)
- Insomnio
- Exceso de líquidos, habitualmente en las piernas (edema periférico)
- Dolor de cabeza
- Hipotensión (presión sanguínea baja)
- Sueños anormales
- Estreñimiento
- Alteración de la visión
- Vómitos
- Pérdida de peso incluyendo pérdida de apetito

Poco frecuentes:

- Paranoia (p. ej., preocupación excesiva por su salud)
- Delusión
- Excesiva somnolencia durante el día y episodios de sueño repentino
- Amnesia (alteración de la memoria)
- Hipercinesia (aumento de los movimientos e incapacidad de mantenerse quieto)
- Aumento de peso
- Reacciones alérgicas (p. ej., erupciones cutáneas, picor, hipersensibilidad)
- Desmayo
- Insuficiencia cardíaca (problemas de corazón que pueden provocar respiración entrecortada o hinchazón de los tobillos)*
- Secreción inadecuada de la hormona antidiurética*
- Inquietud
- Disnea (dificultad para respirar)
- Hipo
- Neumonía (infección de los pulmones)
- Incapacidad de resistir el impulso, instinto o tentación de realizar una acción que puede ser dañina para usted o para otros, pudiendo incluir:
 - Fuerte impulso de jugar excesivamente a pesar de las serias consecuencias personales o familiares.

- Interés sexual alterado o aumentado y comportamiento preocupante para usted o para otros, por ejemplo, aumento del apetito sexual.
- Compra o gasto excesivos incontrolables.
- Atracón (ingesta de grandes cantidades de comida en un corto periodo de tiempo) o ingesta compulsiva (ingesta de más comida de lo normal y más de la necesaria para satisfacer el hambre).*
- Delirio (disminución de la consciencia, confusión, pérdida de contacto con la realidad)

Raros:

- Manía (agitación, sentirse exaltado o sobreexcitado)
- Erección peneana espontánea

Frecuencia no conocida:

- Después de interrumpir o reducir el tratamiento con SIFROL: pueden producirse depresión, apatía, ansiedad, fatiga, sudoración o dolor (lo que se denomina síndrome de abstinencia a agonistas de la dopamina o SAAD).

Informe a su médico si presenta alguno de estos comportamientos; él le explicará la manera de manejar o reducir los síntomas.

Para los efectos adversos señalados con * no es posible disponer de una estimación precisa de la frecuencia, ya que estos efectos adversos no se observaron en ensayos clínicos entre 2 762 pacientes tratados con pramipexol. La categoría de la frecuencia probablemente no es superior a “poco frecuente”.

Si usted padece el síndrome de piernas inquietas, puede experimentar los siguientes efectos adversos:

Muy frecuentes:

- Náuseas
- Síntomas que empiezan antes de lo habitual, son más intensos o afectan a otras extremidades (aumento del síndrome de piernas inquietas).

Frecuentes:

- Cambios en el patrón del sueño, como insomnio y somnolencia
- Cansancio (fatiga)
- Dolor de cabeza
- Sueños anormales
- Estreñimiento
- Mareo
- Vómitos

Poco frecuentes:

- Necesidad de comportarse de una forma no habitual*
- Insuficiencia cardíaca (problemas de corazón que pueden provocar respiración entrecortada o hinchazón de los tobillos)*
- Secreción inadecuada de la hormona antidiurética*
- Discinesia (p. ej., movimientos involuntarios anormales de las extremidades)
- Hipercinesia (aumento de los movimientos e incapacidad de mantenerse quieto)*
- Paranoia (p. ej., preocupación excesiva por su salud)*
- Delusión*
- Amnesia (alteración de la memoria)*
- Alucinaciones (ver, oír o sentir cosas que no están presentes)
- Confusión
- Excesiva somnolencia durante el día y episodios de sueño repentino
- Aumento de peso
- Hipotensión (presión sanguínea baja)
- Exceso de líquidos, habitualmente en las piernas (edema periférico)

- Reacciones alérgicas (p. ej., erupciones cutáneas, picor, hipersensibilidad)
- Desmayo
- Inquietud
- Alteración de la visión
- Pérdida de peso incluyendo pérdida de apetito
- Disnea (dificultad para respirar)
- Hipo
- Neumonía (infección de los pulmones)*
- Incapacidad de resistir el impulso, instinto o tentación de realizar una acción que puede ser dañina para usted o para otros, pudiendo incluir:
 - Fuerte impulso de jugar excesivamente a pesar de las serias consecuencias personales o familiares.*
 - Interés sexual alterado o aumentado y comportamiento preocupante para usted o para otros, por ejemplo, aumento del apetito sexual.*
 - Compra o gasto excesivos incontrolables.*
 - Atracón (ingesta de grandes cantidades de comida en un corto periodo de tiempo) o ingesta compulsiva (ingesta de más comida de lo normal y más de la necesaria para satisfacer el hambre).*
- Manía (agitación, sentirse exaltado o sobreexcitado)*
- Delirio (disminución de la consciencia, confusión, pérdida de contacto con la realidad)*

Raros:

- Erección penénea espontánea

Frecuencia no conocida:

- Después de interrumpir o reducir el tratamiento con SIFROL: pueden producirse depresión, apatía, ansiedad, fatiga, sudoración o dolor (lo que se denomina síndrome de abstinencia a agonistas de la dopamina o SAAD).

Informe a su médico si presenta alguno de estos comportamientos; él le explicará la manera de manejar o reducir los síntomas.

Para los efectos adversos señalados con * no es posible disponer de una estimación precisa de la frecuencia, ya que estos efectos adversos no se observaron en ensayos clínicos entre 1 395 pacientes tratados con pramipexol. La categoría de la frecuencia probablemente no es superior a “poco frecuente”.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de SIFROL

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 30 °C.
 Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de SIFROL

El principio activo es pramipexol.

Cada comprimido contiene 0,088 mg, 0,18 mg, 0,35 mg o 0,7 mg de pramipexol como 0,125 mg, 0,25 mg, 0,5 mg o 1 mg de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato, respectivamente.

Los demás componentes son manitol, almidón de maíz, sílice coloidal anhidra, povidona K 25 y estearato de magnesio.

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos de SIFROL 0,088 mg son blancos, redondos, planos y sin ranura.

Los comprimidos de SIFROL 0,18 mg y SIFROL 0,35 mg son blancos, ovalados y planos. Los comprimidos están ranurados por ambas caras y se pueden dividir por la mitad.

Los comprimidos de SIFROL 0,7 mg son blancos, redondos y planos. Los comprimidos están ranurados por ambas caras y se pueden dividir por la mitad.

Todos los comprimidos tienen el símbolo de la compañía Boehringer Ingelheim en relieve en una cara, y los códigos P6, P7, P8 o P9 en la otra cara, representando la dosis del comprimido: 0,088 mg, 0,18 mg, 0,35 mg y 0,7 mg, respectivamente.

Todas las dosis de SIFROL se presentan en tiras blíster de aluminio de 10 comprimidos por tira, en cajas con 3 o 10 tiras blíster (30 o 100 comprimidos). Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

Responsable de la fabricación

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 – 61
59320 Ennigerloh
Alemania

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Paris
Francia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ -
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 5 2595942

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 89 00

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Nederland

Boehringer Ingelheim B.V.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark Norwegian branch
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

Polska

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.
Tel: +48 22 699 0 699

Portugal

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG Viena
- Sucursala București
Tel: +40 21 302 28 00

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Prospecto: información para el usuario

SIFROL 0,26 mg comprimidos de liberación prolongada
SIFROL 0,52 mg comprimidos de liberación prolongada
SIFROL 1,05 mg comprimidos de liberación prolongada
SIFROL 1,57 mg comprimidos de liberación prolongada
SIFROL 2,1 mg comprimidos de liberación prolongada
SIFROL 2,62 mg comprimidos de liberación prolongada
SIFROL 3,15 mg comprimidos de liberación prolongada
pramipexol

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es SIFROL y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar SIFROL
3. Cómo tomar SIFROL
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de SIFROL
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es SIFROL y para qué se utiliza

SIFROL contiene el principio activo pramipexol y pertenece a un grupo de medicamentos denominados agonistas dopaminérgicos, que estimulan los receptores de la dopamina en el cerebro. La estimulación de los receptores dopaminérgicos desencadena impulsos nerviosos en el cerebro que ayudan a controlar los movimientos del cuerpo.

SIFROL se utiliza para tratar los síntomas de la enfermedad de Parkinson idiopática en adultos. Puede utilizarse solo o en combinación con levodopa (otro medicamento para la enfermedad de Parkinson).

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar SIFROL

No tome SIFROL

- si es alérgico a pramipexol o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar SIFROL. Informe a su médico si padece o ha padecido alguna enfermedad o síntoma, especialmente cualquiera de los siguientes:

- Enfermedad del riñón.
- Alucinaciones (ver, oír o sentir cosas que no están presentes). La mayoría de las alucinaciones son visuales.
- Discinesia (p. ej., movimientos involuntarios anormales de las extremidades). Si tiene enfermedad de Parkinson avanzada y también está tomando levodopa, podría presentar discinesia durante el aumento progresivo de la dosis de SIFROL.
- Disonía (imposibilidad de mantener el tronco y el cuello rectos y erguidos [disonía axial]). En concreto, podría experimentar flexión hacia delante de la cabeza y el cuello (denominada

también antecolis), curvatura hacia delante de la zona lumbar (denominada también camptocormia) o curvatura de la espalda hacia los lados (denominada también pleurotónos o síndrome de Pisa).

- Somnolencia y episodios de sueño repentino.
- Psicosis (p. ej., parecida a los síntomas de esquizofrenia).
- Alteración de la visión. Debe someterse a revisiones oculares periódicas durante el tratamiento con SIFROL.
- Enfermedad grave del corazón o de los vasos sanguíneos. Debe someterse a controles periódicos de la presión sanguínea, especialmente al principio del tratamiento, con el fin de evitar la hipotensión postural (un descenso de la presión de la sangre al ponerse de pie).

Informe a su médico si usted, su familia o cuidadores notan que usted está desarrollando impulsos o ansias de comportarse de forma inusual en usted y que no puede resistirse al impulso, instinto o tentación de llevar a cabo ciertas actividades que pueden dañarle a usted o a otros. Esto se denomina trastorno del control de impulsos y puede incluir comportamientos como adicción al juego, ingesta o gasto excesivos, apetito o interés sexuales anormalmente altos con un aumento de los pensamientos y sentimientos sexuales. Podría ser necesario que su médico ajuste la dosis o interrumpa el tratamiento.

Informe a su médico si usted, su familia o cuidadores notan que usted está desarrollando manía (agitación, sentirse exaltado o sobreexcitado) o delirio (disminución de la consciencia, confusión o pérdida de contacto con la realidad). Podría ser necesario que su médico ajuste su dosis o interrumpa el tratamiento.

Informe a su médico si nota síntomas como depresión, apatía, ansiedad, fatiga, sudoración o dolor al interrumpir o reducir el tratamiento con SIFROL. Si los problemas persisten más de unas semanas, podría ser necesario que su médico ajuste su tratamiento.

Informe a su médico si está notando incapacidad para mantener el tronco y el cuello rectos y erguidos (disonía axial). En este caso, es posible que su médico decida ajustar o modificar su tratamiento.

SIFROL comprimidos de liberación prolongada es un comprimido especialmente diseñado del cual se libera gradualmente el principio activo una vez ingerido el comprimido. En ocasiones pueden excretarse y verse en las heces partes de los comprimidos que pueden parecer comprimidos enteros. Informe a su médico si encuentra fragmentos de comprimidos en las heces.

Niños y adolescentes

SIFROL no está recomendado para uso en niños o adolescentes menores de 18 años.

Otros medicamentos y SIFROL

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto incluye medicamentos, plantas medicinales, alimentos naturales o suplementos nutricionales que haya obtenido sin receta médica.

Debe evitar el uso de SIFROL junto con medicamentos antipsicóticos.

Tenga precaución si está utilizando los siguientes medicamentos:

- cimetidina (para el tratamiento del exceso de ácido y de las úlceras en el estómago)
- amantadina (que puede ser utilizada en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson)
- mexiletina (para el tratamiento de latidos del corazón irregulares, un trastorno conocido como arritmia ventricular)
- zidovudina (que puede ser utilizada para tratar el síndrome de inmunodeficiencia adquirida [SIDA], una enfermedad del sistema inmunitario humano)
- cisplatino (para tratar varios tipos de cánceres)
- quinina (que puede ser utilizada para la prevención de los calambres dolorosos en las piernas que ocurren por la noche y para el tratamiento de un tipo de malaria conocido como malaria falciparum [malaria maligna])
- procainamida (para tratar el latido irregular del corazón)

Si está tomando levodopa, se recomienda disminuir la dosis de levodopa al iniciar el tratamiento con SIFROL.

Tenga precaución si está utilizando medicamentos tranquilizantes (con efecto sedante) o si bebe alcohol. En estos casos SIFROL puede afectar a su capacidad para conducir y manejar maquinaria.

Toma de SIFROL con alimentos, bebidas y alcohol

Debe tener precaución si bebe alcohol durante el tratamiento con SIFROL.

Puede tomar SIFROL con o sin alimentos.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. Su médico le indicará si debe continuar el tratamiento con SIFROL.

No se conoce el efecto de SIFROL sobre el feto. Por lo tanto, no tome SIFROL si está embarazada a menos que su médico se lo indique.

SIFROL no debe utilizarse durante la lactancia. SIFROL puede disminuir la producción de leche materna. Además, puede pasar a la leche materna y llegar a su bebé. Si el uso de SIFROL es imprescindible, debe interrumpirse la lactancia.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

SIFROL puede causar alucinaciones (ver, oír o sentir cosas que no están presentes). Si sucede, no conduzca ni maneje máquinas.

SIFROL se ha asociado con somnolencia y episodios de sueño repentino, especialmente en pacientes con enfermedad de Parkinson. Si sufre estos efectos adversos, no debe conducir ni manejar máquinas. Informe a su médico si esto le sucede.

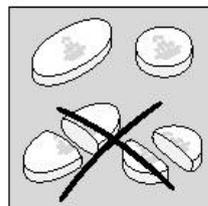
3. Cómo tomar SIFROL

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico. Su médico le indicará la posología correcta.

Tome SIFROL comprimidos de liberación prolongada una vez al día y sobre la misma hora cada día.

Puede tomar SIFROL con o sin alimentos. Los comprimidos deben tragarse enteros con agua.

No mastique, divida o triture los comprimidos de liberación prolongada. Si lo hace, existe riesgo de sobredosificación, ya que el medicamento puede liberarse en su cuerpo demasiado rápido.



Durante la primera semana, la dosis diaria habitual es 0,26 mg de pramipexol. Esta dosis se incrementará cada 5-7 días según las indicaciones de su médico hasta que sus síntomas estén controlados (dosis de mantenimiento).

Pauta de aumento progresivo de la dosis de SIFROL comprimidos de liberación prolongada		
Semana	Dosis diaria (mg)	Número de comprimidos
1	0,26	1 comprimido de liberación prolongada de SIFROL 0,26 mg.
2	0,52	1 comprimido de liberación prolongada de SIFROL 0,52 mg, o bien 2 comprimidos de liberación prolongada de SIFROL 0,26 mg.
3	1,05	1 comprimido de liberación prolongada de SIFROL 1,05 mg, o bien 2 comprimidos de liberación prolongada de SIFROL 0,52 mg, o bien 4 comprimidos de liberación prolongada de SIFROL 0,26 mg.

La dosis habitual de mantenimiento es 1,05 mg al día. Sin embargo, es posible que haya que aumentar más su dosis. Si fuera necesario, su médico podría aumentar su dosis de comprimidos hasta un máximo de 3,15 mg de pramipexol al día. También es posible reducir la dosis de mantenimiento a un comprimido de liberación prolongada de SIFROL 0,26 mg al día.

Pacientes con enfermedad renal

Si tiene una enfermedad del riñón, su médico le puede aconsejar que tome la dosis habitual de inicio de 0,26 mg comprimidos de liberación prolongada en días alternos durante la primera semana. Después, su médico puede aumentarle la frecuencia de tomas a un comprimido de liberación prolongada de 0,26 mg cada día. Si fuera necesario aumentar más su dosis, su médico puede ajustarle la dosis en niveles de 0,26 mg de pramipexol.

Si tiene una enfermedad del riñón grave, su médico puede considerar necesario que cambie a un medicamento con pramipexol diferente. Si durante el tratamiento sus problemas del riñón empeoran, contacte con su médico lo antes posible.

Si usted está cambiando de SIFROL comprimidos de liberación inmediata

Su médico basará su dosis de SIFROL comprimidos de liberación prolongada en la dosis de SIFROL comprimidos de liberación inmediata que estaba tomando.

El día anterior al cambio, tome sus comprimidos de SIFROL liberación inmediata como lo hacía habitualmente. A la mañana siguiente, tome su comprimido de SIFROL liberación prolongada y no tome ningún comprimido más de SIFROL liberación inmediata.

Si toma más SIFROL del que debe

Si ingiere accidentalmente demasiados comprimidos,

- consulte inmediatamente con su médico o servicio de urgencias del hospital más próximo.
- puede experimentar vómitos, inquietud o cualquiera de los efectos adversos descritos en la sección 4, "Posibles efectos adversos".

Si olvidó tomar SIFROL

Si olvidó tomar la dosis de SIFROL, pero recuerda tomarla dentro de las 12 horas siguientes a su hora habitual, tome su comprimido y continúe con el próximo comprimido a la hora habitual.

Si olvida tomar la dosis transcurridas más de 12 horas, simplemente tome la siguiente dosis a su hora habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con SIFROL

No interrumpa su tratamiento con SIFROL sin consultar antes con su médico. Si debe interrumpir su tratamiento con este medicamento, su médico reducirá su dosis de forma gradual. Así se reduce el riesgo de empeorar los síntomas.

Si tiene la enfermedad de Parkinson no debe interrumpir su tratamiento con SIFROL de forma brusca. Una interrupción repentina puede causar la aparición de un trastorno llamado síndrome neuroléptico maligno que puede representar un riesgo muy importante para la salud. Los síntomas incluyen:

- acinesia (pérdida de movimiento muscular)
- rigidez muscular
- fiebre
- presión sanguínea inestable
- taquicardia (aumento del ritmo del corazón)
- confusión
- disminución del nivel de consciencia (p. ej., coma)

Si interrumpe el tratamiento o reduce la dosis de SIFROL también puede sufrir un trastorno médico denominado síndrome de abstinencia a agonistas de la dopamina. Los síntomas incluyen depresión, apatía, ansiedad, cansancio, sudoración o dolor. Si experimenta estos síntomas, debe ponerse en contacto con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. La clasificación de los efectos adversos se basa en las siguientes frecuencias:

Muy frecuentes	pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas
Frecuentes	pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas
Poco frecuentes	pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas
Raros	pueden afectar a hasta 1 de cada 1 000 personas
Muy raros	pueden afectar a hasta 1 de cada 10 000 personas
Frecuencia no conocida	no puede estimarse a partir de los datos disponibles

Puede experimentar los siguientes efectos adversos:

Muy frecuentes:

- Discinesia (p. ej., movimientos involuntarios anormales de las extremidades)
- Somnolencia
- Mareo
- Náuseas

Frecuentes:

- Necesidad de comportarse de una forma no habitual
- Alucinaciones (ver, oír o sentir cosas que no están presentes)
- Confusión
- Cansancio (fatiga)
- Insomnio
- Exceso de líquidos, habitualmente en las piernas (edema periférico)
- Dolor de cabeza
- Hipotensión (presión sanguínea baja)
- Sueños anormales
- Estreñimiento

- Alteración de la visión
- Vómitos
- Pérdida de peso incluyendo pérdida de apetito

Poco frecuentes:

- Paranoia (p. ej., preocupación excesiva por su salud)
- Delusión
- Excesiva somnolencia durante el día y episodios de sueño repentino
- Amnesia (alteración de la memoria)
- Hipercinesia (aumento de los movimientos e incapacidad de mantenerse quieto)
- Aumento de peso
- Reacciones alérgicas (p. ej., erupciones cutáneas, picor, hipersensibilidad)
- Desmayo
- Insuficiencia cardíaca (problemas de corazón que pueden provocar respiración entrecortada o hinchazón de los tobillos)*
- Secreción inadecuada de la hormona antidiurética*
- Inquietud
- Disnea (dificultad para respirar)
- Hipo
- Neumonía (infección de los pulmones)
- Incapacidad de resistir el impulso, instinto o tentación de realizar una acción que puede ser dañina para usted o para otros, pudiendo incluir:
 - Fuerte impulso de jugar excesivamente a pesar de las serias consecuencias personales o familiares.
 - Interés sexual alterado o aumentado y comportamiento preocupante para usted o para otros, por ejemplo, aumento del apetito sexual.
 - Compra o gasto excesivos incontrolables.
 - Atracción (ingesta de grandes cantidades de comida en un corto periodo de tiempo) o ingesta compulsiva (ingesta de más comida de lo normal y más de la necesaria para satisfacer el hambre).*
- Delirio (disminución de la consciencia, confusión, pérdida de contacto con la realidad)

Raros:

- Manía (agitación, sentirse exaltado o sobreexcitado)
- Erección penénea espontánea

Frecuencia no conocida:

- Después de interrumpir o reducir el tratamiento con SIFROL: pueden producirse depresión, apatía, ansiedad, fatiga, sudoración o dolor (lo que se denomina síndrome de abstinencia a agonistas de la dopamina o SAAD).

Informe a su médico si presenta alguno de estos comportamientos; él le explicará la manera de manejar o reducir los síntomas.

Para los efectos adversos señalados con * no es posible disponer de una estimación precisa de la frecuencia, ya que estos efectos adversos no se observaron en ensayos clínicos entre 2 762 pacientes tratados con pramipexol. La categoría de la frecuencia probablemente no es superior a “poco frecuente”.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de SIFROL

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.
Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de SIFROL

El principio activo es pramipexol.

Cada comprimido contiene 0,26 mg, 0,52 mg, 1,05 mg, 1,57 mg, 2,1 mg, 2,62 mg o 3,15 mg de pramipexol como 0,375 mg, 0,75 mg, 1,5 mg, 2,25 mg, 3 mg, 3,75 mg o 4,5 mg de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato, respectivamente.

Los demás componentes son: hipromelosa 2208, almidón de maíz, carbómero 941, sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio.

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos de liberación prolongada de SIFROL 0,26 mg y 0,52 mg son blancos o blancos amarillentos, redondos y con bordes biselados.

Los comprimidos de liberación prolongada de SIFROL 1,05 mg, 1,57 mg, 2,1 mg, 2,62 mg y 3,15 mg son blancos o blancos amarillentos y ovalados.

Todos los comprimidos tienen el símbolo de Boehringer Ingelheim en relieve en una cara, y los códigos P1, P2, P3, P12, P4, P13 o P5 en la otra cara representando el nivel de dosis del comprimido: 0,26 mg, 0,52 mg, 1,05 mg, 1,57 mg, 2,1 mg, 2,62 mg o 3,15 mg, respectivamente.

Todas las dosis de SIFROL se presentan en tiras blíster de aluminio de 10 comprimidos por tira, en cajas con 1, 3 o 10 tiras blíster (10, 30 o 100 comprimidos de liberación prolongada). Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

Responsable de la fabricación

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 – 61
59320 Ennigerloh
Alemania

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Paris
Francia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ -
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 5 2595942

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 89 00

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Nederland

Boehringer Ingelheim B.V.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark Norwegian branch
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

Polska

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.
Tel: +48 22 699 0 699

Portugal

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG Viena
- Sucursala București
Tel: +40 21 302 28 00

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.