

Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos

QUERA LP
(dicloridrato de pramipexol)

Comprimido de Liberação Prolongada

0375 mg, 0,750 mg e 1,50 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

QUERA LP

dicloridrato de pramipexol

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

Embalagens com 30 comprimidos de liberação prolongada de 0,375 mg, 0,750 mg ou 1,50 mg de dicloridrato de pramipexol monoidratado.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de liberação prolongada contém:

dicloridrato de pramipexol monoidratado.....0,375 mg*

Excipientes q.s.p.....1 comprimido

*Equivalente a 0,262 mg de pramipexol;

dicloridrato de pramipexol monoidratado.....0,750 mg**

Excipientes q.s.p.....1 comprimido

**Equivalente a 0,524 mg de pramipexol;

dicloridrato de pramipexol monoidratado.....1,50 mg***

Excipientes q.s.p.....1 comprimido

***Equivalente a 1,05 mg de pramipexol;

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

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

QUERA LP (dicloridrato de pramipexol) é indicado para o tratamento dos sinais e sintomas da doença de Parkinson idiopática, podendo ser usado como monoterapia (sem levodopa) ou associado à levodopa.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

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

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

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

Doença de Parkinson

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

A eficácia e a tolerabilidade da troca noturna do comprimido de liberação imediata para o comprimido de liberação prolongada na mesma dose diária foram avaliadas em um estudo clínico duplo-cego por Debove-Debieuvre e cols⁵ em pacientes com doença de Parkinson precoce.

A eficácia foi mantida em 87 dos 103 pacientes que fizeram a troca de terapia. Desses 87 pacientes, 82,8% não tiveram a dose alterada, 13,8% tiveram aumento da dose e 3,4% tiveram a dose diminuída. A alteração da linha de base foi considerada não clinicamente relevante para metade dos 16 pacientes que não cumpriram com os critérios de manutenção da eficácia na pontuação UPDRS partes II + III. Um paciente que realizou a troca apresentou reação adversa, levando à descontinuação da terapia.

Principais referências bibliográficas:

1. Schapira A, Barone P, Hauser RA, Mizuno Y, Poewe W, Rascol O, Busse M, Juhel N, Pramipexole ER Studies Group. Efficacy and safety of pramipexole extended-release for advanced Parkinson's disease. 13th Int Cong of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Paris, 7 - 11 Jun 2009. Mov Disord 24 (Suppl 1), S277 - S278, Abstr We-199 (2009)
2. Poewe W, Barone P, Hauser RA, Mizuno Y, Rascol O, Schapira A, Haaksma M, Juhel N, Pramipexole ER Studies Group. Pramipexole extended-release is effective in early Parkinson's disease. 13th Int Cong of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Paris, 7 - 11 Jun 2009. Mov Disord 24 (Suppl 1), S273, Abstr We-185 (2009)
3. Dansirikul C, Staab A, Salin L, Haertter S, Lehr T. Population pharmacokinetic analysis of pramipexole extended-release formulation in Parkinson's disease (PD) patients. PAGE 2009, 18th Mtg of the Population Approach Group, St. Petersburg, 23 - 26 Jun 2009 (Poster)
4. Lilienthal J, Seiler KU. An open, uncontrolled, multicentre study to assess the effects, safety and tolerability of SND 919 in advanced Parkinson's disease (follow-up study of study no. 838.003 in Switzerland, Austria, Germany; study no. 838.008 in Denmark; study no. 838.005 in New Zealand) (U99-1608)
5. Debove-Debieuvre C, Rascol O, Sohr M. A double-blind, double-dummy, randomized, parallel groups study to assess the Efficacy, Safety and Tolerability of switching patients with early Parkinson's disease (PD) from Pramipexole IR to Pramipexole ER or Pramipexole IR. (U08-1964-01).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

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

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

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

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

Farmacocinética

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

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

Em humanos, o pramipexol é pouco metabolizado. A excreção renal do pramipexol não metabolizado é a principal via de eliminação (cerca de 80% da dose). Aproximadamente 90% da dose marcada com ^{14}C é excretada através dos rins, enquanto menos de 2% são eliminados nas fezes.

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

Pacientes com hipersensibilidade ao pramipexol ou aos excipientes da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Insuficiência Renal

Ao se prescrever **QUERA LP** para pacientes com insuficiência renal, sugere-se redução da dose de acordo com o item Posologia e Modo de usar.

Alucinações e comportamento anormal

Alucinações e confusão são reações adversas conhecidas do tratamento com agonistas da dopamina e com levodopa em pacientes com a doença de Parkinson. As alucinações foram mais frequentes quando dicloridrato de pramipexol foi administrado em associação com levodopa em pacientes com doença de Parkinson em estágio avançado do que quando administrado como monoterapia em pacientes com doença de Parkinson em estágio inicial da doença. Os pacientes devem ser advertidos de que alucinações (principalmente visuais) podem ocorrer.

Os pacientes devem estar cientes de que podem ocorrer alucinações, o que pode afetar negativamente a capacidade de dirigir.

Os pacientes e cuidadores devem estar cientes de que foram relatados casos de comportamentos anormais (refletindo sintomas de transtornos do controle de impulsos e compulsões) em pacientes tratados com medicamentos com ação dopaminérgica como, por exemplo, compulsão alimentar e por compras, hipersexualidade e jogo patológico. Nestes casos, deve-se considerar a redução gradativa da dose ou mesmo a descontinuação.

Pacientes com distúrbios psicóticos

Pacientes com distúrbios psicóticos devem ser tratados com agonistas de dopamina somente se os benefícios potenciais superarem os riscos. A coadministração de antipsicóticos com pramipexol não é recomendável, uma vez que se pode esperar efeitos antagonistas da dopamina.

Manifestação súbita de sono e sonolência

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

Hipotensão Postural

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

Distonia

Pacientes com doença de Parkinson podem apresentar distonia axial como torcicolo anterior (antecolo), camptocormia (flexão anterior do tronco) ou pleurotótono (flexão lateral do tronco – Síndrome de Pisa). A distonia tem sido ocasionalmente relatada após o início do tratamento com agonistas dopaminérgicos, incluindo pramipexol, embora uma clara relação causal não tenha sido estabelecida. A distonia também pode ocorrer vários meses após o início ou ajuste da medicação. Em caso de distonia, o regime da medicação dopaminérgica deve ser revisto e um ajuste deve ser considerado.

Descontinuação do tratamento na Doença de Parkinson

Foram relatados sintomas sugestivos de uma síndrome neuroléptica maligna após a interrupção abrupta do tratamento dopaminérgico.

Síndrome de abstinência medicamentosa

Foram relatados casos de síndrome de abstinência medicamentosa durante ou após a descontinuação do uso de agonistas dopaminérgicos, incluindo pramipexol. Os fatores de risco podem incluir alta exposição dopaminérgica cumulativa. Os sintomas de abstinência não respondem à levodopa e podem incluir apatia, ansiedade, depressão, fadiga, transpiração e dor. Antes da descontinuação, os pacientes devem ser informados sobre o potencial surgimento dos sintomas de abstinência medicamentosa e monitorados de perto durante a após a descontinuação do medicamento. No caso de manifestação de sintomas severos de abstinência, deve-se considerar a re-administração temporária de um agonista dopaminérgico na dose eficaz mais baixa.

Melanoma

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

Alterações na retina em ratos albinos

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

Medicamento remanescente nas fezes

Alguns pacientes relataram a ocorrência de remanescentes nas fezes que se assemelham aos comprimidos intactos de dicloridrato de pramipexol. Se o paciente relatar tal situação, o médico deverá reavaliar a resposta do paciente à terapia.

Mania e Delírio

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

Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas

Os pacientes devem estar cientes de que podem ocorrer alucinações, o que pode afetar negativamente a capacidade de dirigir. Os pacientes devem ser advertidos sobre os potenciais efeitos sedativos associados ao **QUERA LP**, incluindo sonolência e a possibilidade de manifestação súbita de sono (hipersonia não orgânica) durante a realização das atividades diárias.

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

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

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

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

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

Gravidez, lactação e fertilidade

Gravidez:

Ainda não se investigaram os efeitos na gravidez e lactação em humanos. O pramipexol não foi teratogênico em ratos e coelhos, mas, em ratos, doses tóxicas à mãe foram embriotóxicas. **QUERA LP** somente deve ser usado durante a gravidez se os benefícios potenciais justificarem os riscos potenciais ao feto.

Lactação:

A excreção do dicloridrato de pramipexol no leite de lactantes ainda não foi estudada. Em ratas, a concentração do fármaco foi maior no leite materno do que no plasma. Como o tratamento com dicloridrato de pramipexol inibe a secreção da prolactina em humanos, espera-se que ocorra inibição da lactação. Consequentemente, **QUERA LP** não deve ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade:

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

QUERA LP (dicloridrato de pramipexol) está classificado na categoria de risco C na gravidez.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Verifica-se em humanos que o pramipexol se liga às proteínas plasmáticas em uma extensão muito baixa (<20%) e apresenta pouca biotransformação. Portanto, é improvável que ocorram interações com outros medicamentos que afetam a ligação com proteínas plasmáticas ou a eliminação por biotransformação.

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

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

Medicamentos antipsicóticos

A coadministração de medicamentos antipsicóticos com pramipexol não é recomendada, uma vez que se pode esperar efeitos antagonistas de dopamina.

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

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da umidade.

O prazo de validade deste medicamento é de 24 meses.

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

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

Características físicas do produto

Os comprimidos de 0,375 mg são circulares, biconvexos, brancos sem vinco.

Os comprimidos de 0,750 mg são circulares, biconvexos, brancos sem vinco.

Os comprimidos de 1,50 mg são oblongos, biconvexos, brancos sem vinco.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Os comprimidos de liberação prolongada devem ser tomados uma vez ao dia, aproximadamente no mesmo horário.

Devem ser ingeridos inteiros por via oral com água, e não devem ser mastigados, partidos ou esmagados; podem ser tomados com ou sem alimentos.

Em caso de esquecimento de dose, deve-se administrar a dose perdida em até 12 horas em relação ao horário correto de tomada. Após 12 horas, a dose esquecida deve ser desconsiderada e a próxima dose deve ser tomada no horário habitual.

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

Esquema posológico crescente de QUERA LP		
Semana	Posologia	Dose diária total
1	1 comprimido 0,375 mg	0,375 mg
2	1 comprimido 0,750 mg	0,750 mg
3	1 comprimido 1,50 mg	1,50 mg

Se houver necessidade de aumento da dose, acrescentar semanalmente 0,750 mg à dose diária até atingir a dose máxima de 4,5 mg por dia.

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

- **Tratamento de manutenção:** A dose individual deve situar-se no intervalo entre 0,375 mg por dia e a dose máxima de 4,5 mg por dia. Nos estudos clínicos, tanto no estágio inicial como no estágio avançado da doença, observou-se durante o aumento da dose que a eficácia terapêutica se iniciou a partir de doses diárias de 1,50 mg. Este fato não impede que doses maiores que 1,50 mg por dia possam propiciar um benefício terapêutico adicional em alguns pacientes. Isto se aplica principalmente a pacientes no estágio avançado da doença, nos quais se pretenda reduzir a dose da levodopa.
- **Descontinuação do tratamento:** Deve-se diminuir a dose em 0,750 mg por dia até que a dose diária atinja 0,750 mg. Depois disso, a dose deve ser reduzida em 0,375 mg por dia.
- **Pacientes em tratamento com levodopa:** Recomenda-se redução da dose de levodopa tanto durante o aumento da dose de QUERA LP como no tratamento de manutenção subsequente, a fim de evitar hiperestimulação dopaminérgica.
- **Pacientes com insuficiência renal:** A eliminação do pramipexol depende da função renal. Recomenda-se a seguinte posologia durante o tratamento inicial:
 - Pacientes com depuração de creatinina acima de 50 mL/min: não há necessidade de redução da dose diária ou frequência da dose.
 - Pacientes com depuração de creatinina entre 30 e 50 mL/min: o tratamento deve ser iniciado com 0,375 mg QUERA LP em dias alternados. Antes de aumentar para dose diária após uma semana, deve-se ter cautela e deve ser realizada uma cuidadosa avaliação da resposta terapêutica e tolerabilidade. Se for necessário um aumento adicional na dose, a dose diária deve ser aumentada em 0,375 mg de pramipexol em intervalos semanais até uma dose máxima de 2,25 mg de pramipexol por dia.
 - Pacientes com depuração de creatinina abaixo de 30 mL/min: não existem dados disponíveis para o tratamento destes pacientes com QUERA LP comprimidos de liberação prolongada.

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

- **Pacientes com insuficiência hepática:** Não se considera necessário reduzir a dose.

A segurança e eficácia de QUERA LP (dicloridrato de pramipexol) não foram estabelecidas em crianças e adolescentes com até 18 anos.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

- Reações muito comuns ($\geq 1/10$): tontura, discinesia, sonolência, náusea.
- Reações comuns ($\geq 1/100$ e $< 1/10$): comportamentos anormais (refletindo sintomas de transtornos do controle dos impulsos e comportamento compulsivo), sonhos anormais, confusão, alucinações, insônia, cefaleia, distúrbios visuais incluindo diplopia, visão embaçada e acuidade visual reduzida, hipotensão, constipação, vômito, fadiga, edema periférico, perda de peso incluindo perda de apetite.
- Reações incomuns ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$): pneumonia, compulsão por compras, delírio, hipersexualidade, aumento ou diminuição da libido, paranoia, jogo patológico, inquietação, amnésia, hipercinesia, início súbito do sono, síncope, dispneia, soluços, hipersensibilidade, prurido, erupção cutânea (*rash*), aumento de peso.
- Reação rara: ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$): mania
- Reações com frequência desconhecida: secreção inadequada do hormônio antidiurético, compulsão alimentar, hiperfagia, falência cardíaca, torcicolo anterior (antecolo) e a síndrome de abstinência medicamentosa (síndrome de abstinência de agonista da dopamina).

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

Os pacientes tratados com comprimidos de cloridrato de pramipexol relataram a ocorrência de sono súbito durante a realização das atividades diárias, incluindo operação de veículos automotores, algumas vezes ocasionando acidentes. Alguns desses pacientes não relataram sinais de preocupação como sonolência, o que é comum em pacientes tomando pramipexol, a qual de acordo com o conhecimento atual sobre a fisiologia do sono, sempre o precede. Não se evidenciou uma relação com a duração do tratamento. Alguns pacientes estavam recebendo outros medicamentos com propriedades potencialmente sedativas. Na maioria dos casos dos quais se obtiveram informações, os episódios não se repetiram após a redução da dose ou a interrupção do tratamento.

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

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa

10. SUPERDOSE

Não há experiência clínica de casos de superdose.

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

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

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

III - DIZERES LEGAIS

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

Nº do Lote, Data de Fabricação e Prazo de Validade: Vide Cartucho

MS N.º 1.0298.0450

Farm.Resp.: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP Nº 10.446

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800 701 19 18

Fabricado por:

EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.

Rod. Pres. Castello Branco, Km 35,6

Itapevi – SP- Indústria Brasileira

Registrado e Comercializado por:

CRISTÁLIA – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira - SP

CNPJ nº 44.734.671/0001-51 - Indústria Brasileira



R_0450_00

Anexo B

Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data de Aprovação	Itens de bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
23/04/2021	Pendente	10450 - SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	9. Reações Adversas (VigiMed)	VPS	Embalagens com 30 comprimidos de liberação prolongada de 0,375 mg, 0,750 mg ou 1,50 mg
28/01/2020	0279612/20-1	10450 - SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	5. Advertências e precauções 9. Reações adversas	VPS	Embalagens com 30 comprimidos de liberação prolongada de 0,375 mg, 0,750 mg ou 1,50 mg
28/04/2017	0741817/17-5	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Todos os itens foram adequados à Bula Padrão de Sifrol ER (Boehringer Ingelheim), publicada no Bulário Eletrônico da Anvisa em 31/05/2016.	VPS	Embalagens com 30 comprimidos de liberação prolongada de 0,375 mg, 0,750 mg ou 1,50 mg

10/04/2018	0277488/18-7	10756 – SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação à intercambialidade	-	-	-	-	I - Identificação do medicamento 5. Advertências e precauções 9. Reações adversas	VPS	Embalagens com 30 comprimidos de liberação prolongada de 0,375 mg, 0,750 mg ou 1,50 mg
------------	--------------	--	---	---	---	---	---	-----	---