

Sifrol[®]
dicloridrato de pramipexol

APRESENTAÇÕES

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

USO ORAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

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

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

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

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

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

SIFROL é indicado para o tratamento dos sinais e sintomas da doença de Parkinson sem causa conhecida, podendo ser usado isoladamente ou em associação com levodopa. Também é indicado para tratamento dos sintomas da Síndrome das Pernas Inquietas (SPI) sem causa conhecida.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

SIFROL atua no cérebro aliviando os problemas motores relacionados com a doença de Parkinson e também protege os neurônios dos efeitos nocivos da levodopa. Ainda não se conhece o mecanismo de ação sobre a Síndrome das Pernas Inquietas (SPI).

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Você não deve usar SIFROL se tiver alergia ao pramipexol (substância ativa) ou a qualquer componente da fórmula.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Se você tiver problemas nos rins, seu médico deverá reduzir a dose de SIFROL.

SIFROL pode causar alucinações e confusão, com maior frequência em pacientes com doença de Parkinson em estágio avançado em tratamento associado com levodopa. Atenção: sua capacidade para dirigir pode ficar prejudicada caso tenha alucinações visuais.

Existe a possibilidade de surgirem comportamentos anormais, como compulsão alimentar, por compras, sexo e jogos. Nestes casos, o médico poderá decidir se diminui a dose ou mesmo se interrompe o tratamento.

Caso você tenha distúrbios psicóticos (confusão com o real), seu médico deverá avaliar se o benefício do uso deste medicamento superam os riscos. A administração de SIFROL juntamente com antipsicóticos não é recomendada.

O uso de SIFROL pode causar sonolência e sono súbito durante suas atividades diárias (como conversas e refeições).

Caso tenha doença cardiovascular grave, será necessário monitorar a sua pressão arterial, principalmente no início do tratamento, devido ao risco de queda da pressão ao levantar-se rapidamente.

Pacientes com doença de Parkinson podem apresentar distonia (contrações involuntárias ou espasmos) como, por exemplo, torcicolo anterior (antecolo – flexão anterior involuntária do pescoço, com o queixo contra o peito), camptocormia (flexão anterior do tronco) ou Síndrome de Pisa (flexão lateral do tronco). A distonia tem sido ocasionalmente relatada após o início do tratamento com agonistas dopaminérgicos, incluindo pramipexol, embora não exista uma clara relação causal. Estes efeitos podem ocorrer vários meses após o início ou ajuste da medicação.

Na doença de Parkinson, após a interrupção abrupta do tratamento foram relatados sintomas da síndrome neuroléptica maligna (contrações musculares intensas, alterações na dosagem de enzima e febre alta resistente).

Você e seu médico devem monitorar a ocorrência de melanoma (um tipo de câncer de pele) durante o uso de SIFROL, pois estudos demonstraram que pacientes com doença de Parkinson têm cerca de 2 a 6 vezes mais chance de desenvolver essa doença.

Ocorreram alterações oculares (na retina) em estudos feitos em ratos albinos, que não foram observadas em outras espécies de animais; ainda não foi estabelecida a relevância destes achados para seres humanos.

SIFROL PACIENTE

Casos da literatura indicaram que o tratamento da Síndrome das Pernas Inquietas com medicamentos com ação similar ao SIFROL pode resultar em início dos sintomas da síndrome das pernas inquietas em horário mais cedo que o habitual e sua propagação para outras extremidades.

Você terá que ser monitorado regularmente para o controle do desenvolvimento de mania (elevação anormal e persistente do humor também chamada de euforia) e delírio (alteração do juízo de realidade, ou seja, capacidade de distinguir o falso do verdadeiro implicando em lucidez da consciência). O médico deve informar a você e a seu cuidador que mania e delírio podem ocorrer em pacientes tratados com SIFROL. Se estes sintomas se desenvolverem, o médico também poderá decidir se diminui a dose ou mesmo se interrompe o tratamento.

O pramipexol não causou malformações em proles de coelhos e ratos, mas foi tóxica aos embriões de ratos quando a mãe recebeu doses consideradas tóxicas de pramipexol.

Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas

A sonolência pode ser frequente e ter consequências potencialmente sérias. Por isso, você não deve dirigir carros nem operar nenhuma outra máquina até que tenha experiência suficiente com SIFROL para estimar se terá algum prejuízo do seu desempenho mental e/ou motor.

Você não deve dirigir nem participar de atividades potencialmente perigosas se tiver sonolência ou adormecer subitamente durante as atividades diárias, em qualquer momento do tratamento. Caso ocorram, procure seu médico.

Gravidez e Amamentação

SIFROL só deve ser utilizado durante a gravidez se os benefícios potenciais justificarem os riscos para o bebê.

Ainda não foi avaliado se SIFROL é excretado pelo leite materno. Se você estiver amamentando não deve usar SIFROL, pois pode haver inibição da produção de leite.

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

Interações Medicamentosas

Se você estiver tomando medicamentos como cimetidina e amantadina, o médico provavelmente reduzirá a dose de SIFROL, pois o efeito pode ser aumentado, causando movimentos repetitivos involuntários, agitação ou alucinações.

Não é recomendável a administração de SIFROL com antipsicóticos, pois os sintomas do Parkinson podem piorar.

Se você tiver doença de Parkinson e estiver em fase de aumento da dose de SIFROL, recomenda-se que o médico diminua a dose de levodopa e mantenha a dose de outros medicamentos contra a doença de Parkinson.

Se você estiver tomando outro medicamento sedativo ou usa álcool, deve ter cautela, pois o efeito sedativo de SIFROL pode aumentar.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Mantenha em temperatura ambiente (15 °C a 30 °C), protegido da luz e da umidade.

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

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

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Você deve tomar os comprimidos com água, com ou sem alimentos. Tome o medicamento conforme orientação de seu médico.

SIFROL PACIENTE

Doença de Parkinson

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

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

Esquema de dose ascendente de SIFROL		
Semana	Dose	Dose diária total
1	0,125 mg, 3 x ao dia	0,375 mg
2	0,25 mg, 3 x ao dia	0,75 mg
3	0,5 mg, 3 x ao dia	1,50 mg

Se houver necessidade de aumentar a dose, seu médico poderá acrescentar semanalmente 0,75 mg à dose diária até atingir a dose máxima de 4,5 mg por dia.

- **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.
- **Descontinuação do tratamento:** Em caso de interrupção do tratamento, a dose deve ser diminuída em 0,75 mg por dia até que a dose diária atinja 0,75 mg. Depois disso, a dose deve ser reduzida em 0,375 mg por dia.
- **Pacientes em tratamento com levodopa:** Caso você também esteja tomando levodopa, recomenda-se que seu médico reduza a dose de levodopa, tanto durante o aumento da dose de SIFROL como no tratamento de manutenção.
- **Pacientes com problemas nos rins:** Se você tiver problemas nos rins, seu médico poderá adaptar a dose.
- **Pacientes com problemas no fígado:** Não se considera necessário reduzir a dose.

Síndrome das Pernas Inquietas

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

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

O tratamento pode ser interrompido sem redução gradativa da dose. No entanto, estudos demonstraram que pode ocorrer retorno dos sintomas da SPI.

Se você tiver problemas nos rins, seu médico poderá adaptar a dose.

Não há necessidade de redução da dose em pacientes com problemas no fígado.

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

**Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.
Não interrompa o tratamento sem conhecimento do seu médico.**

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Continue tomando as próximas doses regularmente no horário habitual. Não duplique a dose na próxima tomada.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou de cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Este medicamento pode causar algumas reações desagradáveis inesperadas.

SIFROL PACIENTE

Doença de Parkinson:

- Reações muito comuns: tontura, movimentos repetitivos involuntários, sonolência, enjoo.
- Reações comuns: comportamentos anormais (refletindo sintomas de transtornos do controle dos impulsos e comportamento compulsivo), sonhos anormais, confusão, alucinações, insônia, dor de cabeça, distúrbios visuais incluindo visão dupla, visão embaçada e redução da visão, pressão baixa, prisão de ventre, vômito, fraqueza, inchaço nas pernas e pés, perda de peso incluindo perda de apetite.
- Reações incomuns: pneumonia, compulsão por compras, por sexo, jogo patológico, amnésia, delírio, aumento ou diminuição do desejo sexual, paranoia, inquietação, excesso de movimento, início súbito do sono, desmaios, falta de ar, soluços, coceira, vermelhidão e descamação da pele (rash), reações alérgicas, aumento de peso.
- Reação rara: mania.
- Reações com frequência desconhecida: secreção inadequada do hormônio antidiurético, compulsão alimentar, alimentação excessiva, perda da função do coração, torcicolo anterior (antecolo – flexão anterior do pescoço, involuntária, com o queixo contra o peito).

Síndrome das Pernas Inquietas:

- Reação muito comum: enjoo.
- Reações comuns: sonhos anormais, insônia, tontura, dor de cabeça, sonolência, prisão de ventre, vômito, fraqueza.
- Reações incomuns: confusão, alucinações, aumento ou diminuição do desejo sexual, inquietação, movimentos repetitivos involuntários, início súbito do sono, desmaios, distúrbios visuais incluindo visão dupla, visão embaçada e redução da visão, pressão baixa, falta de ar, soluços, coceira, vermelhidão e descamação da pele (rash), reações alérgicas, inchaço nas pernas e pés, perda de peso incluindo perda de apetite, aumento de peso.
- Reações com frequência desconhecida: pneumonia, secreção inadequada do hormônio antidiurético, comportamentos anormais (refletindo sintomas de transtornos do controle dos impulsos e comportamento compulsivo), compulsão alimentar, por compras, por sexo, por jogo, mania, delírio, alimentação excessiva, paranoia, amnésia, excesso de movimento, perda da função do coração, torcicolo anterior (antecolo – flexão anterior do pescoço, involuntária, com o queixo contra o peito).

Em alguns pacientes pode ocorrer hipotensão no início do tratamento, principalmente quando o aumento da dose de SIFROL é muito rápido.

Há alguns relatos de episódios de sono súbito durante a realização de atividades diárias. Porém, alguns pacientes não relataram sinais de alerta, como sonolência, o que é comum em pacientes tomando doses acima de 1,5 mg por dia de dicloridrato de pramipexol. Não se evidenciou uma relação com a duração do tratamento. Na maioria dos casos sobre os quais se obtiveram informações, os episódios não se repetiram após a redução da dose ou a interrupção do tratamento.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTES MEDICAMENTOS?

Não há experiência clínica com casos de dose excessiva, mas se espera que ocorram eventos adversos como enjoo, vômitos, excesso de movimentos, alucinações, agitação e pressão baixa. Não se conhece nenhum antídoto para SIFROL. Podem ser necessários medicamentos específicos e medidas gerais de suporte como lavagem gástrica, reposição de líquidos pela veia e monitorização por eletrocardiograma.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

MS – 1.0367.0107

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

Importado e embalado por:

Boehringer Ingelheim do Brasil Quím. e Farm. Ltda.
Rod. Régis Bittencourt, km 286
Itapeverica da Serra – SP
CNPJ 60.831.658/0021-10

SIFROL PACIENTE**Indústria Brasileira**

SAC 0800 701 6633

Fabricado por:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG
Ingelheim am Rhein – Alemanha

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



20170912
C17-00

Sifrol[®]
dicloridrato de pramipexol**APRESENTAÇÕES**

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

USO ORAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

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

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

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

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

1. INDICAÇÕES

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

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

Eficácia e Segurança

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

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

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

Doença de Parkinson

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

Síndrome das Pernas Inquietas

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

- 1- Shannon KM, Bennett JP, Friedman JH. Efficacy of pramipexole, a novel dopamine agonist, as monotherapy in mild to moderate Parkinson's disease. *Neurology* 1997; 49 (3): 724-728.
- 2- Pinter MM, Pogarell O, Oertel WH. Efficacy, safety and tolerance of non-ergoline dopamine agonist pramipexole in the treatment of advanced Parkinson's disease: double blind, placebo controlled, randomized, multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66 (4): 436-441.
- 3- Oertel W, Schindler T, Reess J, Koester J. A randomised, double-blind, placebo controlled dose titration trial with 0.125 - 0.75 mg pramipexole (Sifrol) orally to investigate the safety and efficacy in out-patients with idiopathic Restless Legs Syndrome for 6 weeks followed by 46 weeks. 17 June 2005 (U05-1394-01).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

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

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

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

Observou-se diminuição dose-dependente da concentração sérica de prolactina em humanos. Em um estudo clínico com voluntários sadios onde a titulação da dose foi feita em tempo menor do que o preconizado normalmente, empregando-se comprimidos de liberação prolongada de SIFROL (a cada 3 dias) até 4,5 mg/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 entre 1 e 3 horas. A ingestão de alimentos reduz a taxa de absorção, mas não a extensão da absorção.

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

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

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

Pacientes com hipersensibilidade ao pramipexol ou aos excipientes da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Insuficiência Renal

Ao prescrever SIFROL 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 SIFROL 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. No programa de desenvolvimento clínico da SPI, foi relatado um caso de alucinação. Os pacientes devem ser advertidos de que alucinações (principalmente visuais) podem ocorrer.

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

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 da coluna lombar) ou pleurotótono (flexão lateral do corpo - 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.

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).

Aumento da SPI

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

Mania e delírio

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

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 SIFROL, 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.

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

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

Fertilidade, gravidez e lactação

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. SIFROL somente deve ser usado durante a gravidez se os benefícios potenciais justificarem os riscos potenciais ao feto.

Lactação:

A excreção do SIFROL 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 SIFROL inibe a secreção da prolactina em humanos, espera-se que ocorra inibição da lactação. Conseqüentemente, SIFROL 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.

SIFROL está classificado na categoria de risco C na gravidez.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Verifica-se no homem que o pramipexol 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 SIFROL, resultando na redução da depuração de um dos medicamentos ou de ambos. No caso de tratamento concomitante com essa classe de medicamentos (inclusive amantadina), deve-se ter cautela com os sinais de hiperestimulação dopaminérgica, tais como discinesia, agitação ou alucinações. Em tais casos, é necessária a redução da dose.

A selegilina e a levodopa não influenciam a farmacocinética do pramipexol. A extensão total da absorção ou eliminação da levodopa não é alterada pelo pramipexol. Não foi avaliada a interação com anticolinérgicos e amantadina. Como os anticolinérgicos são eliminados principalmente através do metabolismo hepático, as interações farmacocinéticas com

SIFROL PROFISSIONAL

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

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

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

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

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

Doença de Parkinson

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

• **Tratamento inicial:** A posologia deve ser aumentada gradualmente a partir de uma dose inicial de 0,375 mg/dia, subdividida em três doses diárias, e deve ser aumentada a cada 5 - 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 ascendente de SIFROL		
Semana	Posologia	Dose diária total
1	0,125 mg, 3 x ao dia	0,375 mg
2	0,25 mg, 3 x ao dia	0,75 mg
3	0,5 mg, 3 x ao dia	1,50 mg

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

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

- **Descontinuação do tratamento:** Deve-se diminuir a dose em 0,75 mg por dia até que a dose diária atinja 0,75 mg. Depois disso, a dose deve ser reduzida em 0,375 mg por dia.
- **Pacientes em tratamento com levodopa:** Recomenda-se redução da dose de levodopa tanto durante o aumento da dose de SIFROL como no tratamento de manutenção subsequente, a fim de evitar hiperestimulação dopaminérgica.
- **Pacientes com 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 20 e 50 mL/min: a dose diária inicial de SIFROL deve ser administrada em 2 tomadas, iniciando-se com doses de 0,125 mg 2x ao dia (0,25 mg/dia). A dose máxima diária de 2,25 mg de SIFROL não deve ser excedida.
 - Pacientes com depuração de creatinina menor que 20 mL/min: a dose diária de SIFROL deve ser administrada em dose única, iniciando-se com doses de 0,125 mg/dia. A dose máxima diária de 1,5 mg de SIFROL não deve ser excedida.

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

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

Síndrome das Pernas Inquietas

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

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

- **Descontinuação do tratamento:** SIFROL pode ser descontinuado sem redução gradativa da dose. Em um estudo clínico controlado por placebo, de 26 semanas, o retorno dos sintomas da SPI (piora da gravidade dos sintomas comparado ao normal) foi observado em 10% dos pacientes (14 em 135) após a interrupção abrupta do pramipexol. Este efeito foi similar em todas as doses.
- **Pacientes com insuficiência renal:** A eliminação de SIFROL é dependente da função renal e está intimamente relacionada à depuração de creatinina. Com base em estudos farmacocinéticos em pacientes com disfunção renal, pacientes com depuração de creatinina acima de 20 mL/min não necessitam de redução da dose diária. O uso de SIFROL em pacientes portadores de SPI com disfunção renal não foi estudado.
- **Pacientes com insuficiência hepática:** Não há necessidade de redução da dose, já que aproximadamente 90% do princípio ativo absorvido é excretado através dos rins.

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

Doença de Parkinson:

- 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, amnésia, delírio, hipersexualidade, aumento ou diminuição da libido, paranoia, jogo patológico, inquietação, 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).

Síndrome das Pernas Inquietas:

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

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

Os pacientes tratados com 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 doses acima de 1,5 mg/dia de dicloridrato de 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 ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária- NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não há experiência clínica de casos de superdose.

Sintomas: espera-se que ocorram os eventos adversos relacionados ao perfil farmacodinâmico dos agonistas dopaminérgicos, tais como náuseas, 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.

SIFROL PROFISSIONAL



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

MS – 1.0367.0107

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

Importado e embalado por:

Boehringer Ingelheim do Brasil Quím. e Farm. Ltda.

Rod. Régis Bittencourt, km 286

Itapecerica da Serra – SP

CNPJ 60.831.658/0021-10

Indústria Brasileira

SAC 0800 701 6633

Fabricado por:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG

Ingelheim am Rhein – Alemanha

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



20170912

C17-00