

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

SIFROL 0,088 mg comprimidos

Cada comprimido contém 0,125 mg de dicloridrato de pramipexol mono-hidratado equivalente a 0,088 mg de pramipexol.

SIFROL 0,18 mg comprimidos

Cada comprimido contém 0,25 mg de dicloridrato de pramipexol mono-hidratado equivalente a 0,18 mg de pramipexol.

SIFROL 0,35 mg comprimidos

Cada comprimido contém 0,5 mg de dicloridrato de pramipexol mono-hidratado equivalente a 0,35 mg de pramipexol.

SIFROL 0,7 mg comprimidos

Cada comprimido contém 1,0 mg de dicloridrato de pramipexol mono-hidratado equivalente a 0,7 mg de pramipexol.

Queira notar:

As doses de pramipexol que aparecem na literatura referem-se à forma de sal.

Portanto, as doses serão expressas em termos de pramipexol base e de pramipexol sal (entre parêntesis).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido

SIFROL 0,088 mg comprimidos

Os comprimidos são brancos, planos, de forma arredondada, e têm um código gravado (numa face com o código P6 e na outra face com o símbolo da companhia Boehringer Ingelheim).

SIFROL 0,18 mg comprimidos

Os comprimidos são brancos, planos, de forma oval, ranhurados em ambos os lados, e têm um código gravado (numa face com o código P7 e na outra face com o símbolo da companhia Boehringer Ingelheim).

Os comprimidos podem ser divididos em doses iguais.

SIFROL 0,35 mg comprimidos

Os comprimidos são brancos, planos, de forma oval, ranhurados em ambos os lados, e têm um código gravado (numa face com o código P8 e na outra face com o símbolo da companhia Boehringer Ingelheim).

Os comprimidos podem ser divididos em doses iguais.

SIFROL 0,7 mg comprimidos

Os comprimidos são brancos, planos, de forma arredondada, ranhurados em ambos os lados, e têm um código gravado (numa face com o código P9 e na outra face com o símbolo da companhia Boehringer Ingelheim).

Os comprimidos podem ser divididos em doses iguais.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

SIFROL é indicado em adultos no tratamento dos sinais e sintomas da doença de Parkinson idiopática, em monoterapia (sem levodopa) ou em associação com levodopa, isto é, no decurso da doença até aos estádios avançados, quando o efeito da levodopa diminui ou torna-se inconsistente e ocorrem flutuações do efeito terapêutico (flutuações de fim de dose ou “sim-não”).

SIFROL é indicado em adultos no tratamento sintomático da Síndrome das Pernas Inquietas idiopática moderada a grave, em doses até 0,54 mg de base (0,75 mg de sal) (ver secção 4.2).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Doença de Parkinson

A dose diária é administrada dividida em doses iguais, 3 vezes por dia.

Tratamento inicial

As doses devem ser aumentadas gradualmente, começando com uma dose inicial de 0,264 mg de base (0,375 mg de sal) por dia, aumentando-a depois em intervalos de 5-7 dias. Desde que os doentes não tenham efeitos indesejáveis intoleráveis, a dose deve ser titulada de forma a atingir-se o efeito terapêutico máximo.

Esquema posológico ascendente de SIFROL				
Semana	Dose (mg de base)	Dose diária total (mg de base)	Dose (mg de sal)	Dose diária 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

Se for necessária uma dose maior, a dose diária deve ser aumentada em 0,54 mg de base (0,75 mg de sal), em intervalos semanais, até uma dose máxima de 3,3 mg de base (4,5 mg de sal) por dia.

No entanto, deve ter-se em atenção que a incidência de sonolência aumenta com doses superiores a 1,1 mg de base (1,5 mg de sal) por dia (ver secção 4.8).

Tratamento de manutenção

A dose individual de pramipexol deve situar-se entre 0,264 mg de base (0,375 mg de sal) e um máximo de 3,3 mg de base (4,5 mg de sal) por dia. Durante o incremento da dose em estudos de referência, observou-se a eficácia a partir da dose diária de 1,1 mg de base (1,5 mg de sal). Os ajustes subsequentes da dose devem ser feitos com base na resposta clínica e na ocorrência de reações adversas. Em ensaios clínicos, aproximadamente 5% dos doentes foram tratados com doses inferiores a 1,1 mg de base (1,5 mg de sal). Na doença de Parkinson avançada, pode ser útil utilizar doses superiores a 1,1 mg de base (1,5 mg de sal) por dia de pramipexol em doentes nos quais se pretende uma redução da terapêutica com levodopa. Recomenda-se que a dose de levodopa seja reduzida quer durante o incremento da dose quer durante o tratamento de manutenção com SIFROL, dependendo das reações de cada doente (ver secção 4.5).

Suspensão do tratamento

A suspensão abrupta da terapêutica dopaminérgica pode levar ao desenvolvimento da síndrome neuroléptica maligna ou da síndrome de abstinência dos agonistas da dopamina. A dose de pramipexol deve ser gradualmente reduzida a uma taxa de 0,54 mg de base (0,75 mg de sal) por dia, até a dose diária ter sido reduzida para 0,54 mg de base (0,75 mg de sal). A partir desta altura, a dose deve ser reduzida em 0,264 mg de base (0,375 mg de sal) por dia (ver secção 4.4). A síndrome de abstinência dos agonistas da dopamina ainda pode surgir durante a redução gradual, podendo ser necessário um aumento temporário da dose antes de se retomar a redução gradual (ver secção 4.4).

Compromisso renal

A eliminação do pramipexol depende da função renal. Sugere-se o seguinte esquema posológico como início da terapêutica:

Os doentes com uma depuração da creatinina acima de 50 ml/min não requerem uma redução da dose diária ou da frequência de administração.

Em doentes com uma depuração da creatinina entre 20 e 50 ml/min, a dose diária inicial de SIFROL deve ser administrada dividida em duas doses, iniciando-se com 0,088 mg de base (0,125 mg de sal) duas vezes por dia (0,176 mg de base/0,25 mg de sal diariamente). A dose diária máxima de 1,57 mg de base de pramipexol (2,25 mg de sal) não deve ser excedida.

Em doentes com uma depuração da creatinina inferior a 20 ml/min, a dose diária de SIFROL deve ser administrada numa dose única, iniciando-se com 0,088 mg de base (0,125 mg de sal) diariamente. A dose diária máxima de 1,1 mg de base de pramipexol (1,5 mg de sal) não deve ser excedida.

Se a função renal diminuir durante a terapêutica de manutenção, a dose diária de SIFROL deve ser reduzida numa percentagem igual à da diminuição da depuração da creatinina, isto é, se a depuração da creatinina diminuir 30%, então a dose de SIFROL deve ser reduzida em 30%. A dose diária pode ser administrada em duas doses divididas, se a depuração da creatinina estiver entre 20 e 50 ml/min, e como dose diária única, se a depuração da creatinina for inferior a 20 ml/min.

Compromisso hepático

Provavelmente não é necessário ajustar a dose em doentes com compromisso hepático, uma vez que aproximadamente 90% da substância ativa absorvida é excretada pelo rim. Contudo, a potencial influência do compromisso hepático sobre a farmacocinética do SIFROL não foi investigada.

População pediátrica

A segurança e eficácia de SIFROL em crianças com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existe utilização relevante de SIFROL na população pediátrica para a indicação da doença de Parkinson.

Síndrome das Pernas Inquietas

A dose inicial recomendada de SIFROL é de 0,088 mg de base (0,125 mg de sal), tomada uma vez por dia, 2-3 horas antes de deitar. Para os doentes que requerem um alívio sintomático adicional, a dose pode ser aumentada cada 4-7 dias até um máximo de 0,54 mg de base (0,75 mg de sal) por dia (como indicado na tabela abaixo). Deve utilizar-se a dose mínima eficaz (ver secção 4.4 *Síndrome de acréscimo das pernas inquietas*).

Esquema posológico de SIFROL		
Passo da titulação	Dose diária única à noite (mg de base)	Dose diária única à noite (mg de sal)
1	0,088	0,125
2*	0,18	0,25
3*	0,35	0,50
4*	0,54	0,75
* se necessário		

A resposta dos doentes deve ser avaliada após 3 meses de tratamento e a necessidade de continuação do tratamento deve ser reconsiderada. Caso o tratamento seja interrompido durante mais de alguns dias, o mesmo deve ser reiniciado por titulação da dose, como descrito em cima.

Suspensão do tratamento

Uma vez que a dose diária para o tratamento da Síndrome das Pernas Inquietas não excederá 0,54 mg de base (0,75 mg de sal), o SIFROL pode ser suspenso sem uma redução gradual. Num ensaio de 26 semanas controlado com placebo, observou-se um efeito *rebound* (agravamento dos sintomas em comparação com a linha de base) em 10% dos doentes (14 em 135), após a suspensão abrupta do tratamento. Este efeito foi semelhante com todas as doses.

Compromisso renal

A eliminação do pramipexol depende da função renal. Os doentes com uma depuração da creatinina acima de 20 ml/min não requerem uma redução da dose diária.

A utilização de SIFROL não foi estudada em doentes hemodializados, nem em doentes com compromisso renal grave.

Compromisso hepático

Não é necessário ajustar a dose em doentes com compromisso hepático, uma vez que aproximadamente 90% da substância ativa absorvida é excretada pelo rim.

População pediátrica

Não se recomenda a utilização de SIFROL em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade devido à ausência de dados de segurança e eficácia.

Síndrome de Tourette

População pediátrica

A segurança e eficácia de SIFROL em crianças ou adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas, pelo que não se recomenda a sua utilização nesta população. SIFROL não deve ser utilizado em crianças ou adolescentes com síndrome de Tourette devido ao seu perfil negativo de benefício-risco nesta doença (ver secção 5.1).

Modo de administração

Os comprimidos devem ser tomados por via oral, engolidos com água, acompanhados ou não de alimentos.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Sugere-se uma dose reduzida quando se prescreve SIFROL a um doente com doença de Parkinson com compromisso renal, de acordo com a secção 4.2.

Alucinações

As alucinações são conhecidas como efeito secundário do tratamento com agonistas da dopamina e com a levodopa. Os doentes devem ser informados de que podem ocorrer alucinações (principalmente visuais).

Discinesia

Na doença de Parkinson avançada, com tratamento de associação com levodopa, podem ocorrer discinesias durante a titulação inicial de SIFROL. Se as mesmas ocorrerem, a dose de levodopa deve ser diminuída.

Distonia

Foi notificada ocasionalmente distonia axial, incluindo anterocolo, camptocormia e pleurotótono (Síndrome de Pisa), em doentes com doença de Parkinson, após o início do tratamento ou o aumento incremental da dose de pramipexol. Embora a distonia possa ser um sintoma da doença de Parkinson, os sintomas nestes doentes melhoraram após a redução da dose ou interrupção da administração de pramipexol. Se ocorrer distonia, o regime de medicação dopaminérgica deve ser revisto e deve considerar-se um ajuste da dose de pramipexol.

Ataques súbitos de sono e sonolência

O pramipexol foi associado a sonolência e a ataques súbitos de sono, particularmente em doentes com doença de Parkinson. Foram notificados com pouca frequência casos de adormecimento súbito durante as atividades diárias, nalguns casos sem consciencialização nem sinais de aviso. Os doentes têm de ser informados deste facto e aconselhados a redobrar a atenção ao conduzir ou utilizar máquinas durante o tratamento com SIFROL. Os doentes que tiveram sonolência e/ou um ataque súbito de sono têm de abster-se de conduzir ou utilizar máquinas durante o tratamento com SIFROL. Para além disso, poderá considerar-se uma redução da posologia ou descontinuação da terapêutica. Devido a possíveis efeitos aditivos, deve aconselhar-se precaução quando os doentes estão a tomar outros medicamentos sedativos ou álcool em associação com o pramipexol (ver secções 4.5, 4.7 e 4.8).

Distúrbios do controlo de impulsos

Os doentes devem ser monitorizados regularmente para despistar o desenvolvimento de distúrbios do controlo de impulsos. Os doentes e prestadores de cuidados devem ser alertados que os sintomas comportamentais de distúrbios do controlo de impulsos, incluindo jogo patológico, aumento da libido, hipersexualidade, compras e gastos compulsivos, compulsão alimentar e comer de forma compulsiva, podem ocorrer em doentes tratados com agonistas dopaminérgicos, incluindo SIFROL. Deve ser considerada uma redução/descontinuação gradual da dose, caso tais sintomas se desenvolvam.

Mania e delírio

Os doentes devem ser monitorizados regularmente para despistar o desenvolvimento de mania e delírio. Os doentes e prestadores de cuidados devem ser alertados que a mania e o delírio podem ocorrer em doentes tratados com pramipexol. Deve ser considerada uma redução/descontinuação gradual da dose, caso tais sintomas se desenvolvam.

Doentes com perturbações psicóticas

Os doentes com perturbações psicóticas só devem ser tratados com agonistas da dopamina se os potenciais benefícios superarem os riscos. Deve evitar-se a coadministração de medicamentos antipsicóticos com pramipexol (ver secção 4.5).

Monitorização oftalmológica

Recomenda-se uma monitorização oftalmológica periódica ou se ocorrerem anomalias da visão.

Doença cardiovascular grave

Deve ter-se cuidado em caso de doença cardiovascular grave. Recomenda-se a monitorização da tensão arterial, especialmente no início do tratamento, devido ao risco geral de hipotensão ortostática associado à terapêutica dopaminérgica.

Síndrome neuroléptica maligna

Foram notificados sintomas sugestivos de síndrome neuroléptica maligna com a suspensão abrupta da terapêutica dopaminérgica (ver secção 4.2).

Síndrome de abstinência dos agonistas da dopamina (SAAD)

Foi notificada SAAD com agonistas da dopamina, incluindo o pramipexol (ver secção 4.8). Para suspender o tratamento em doentes com doença de Parkinson, o pramipexol deve ser gradualmente reduzido (ver secção 4.2). Dados limitados sugerem que os doentes com distúrbios do controlo de impulsos e doentes a receberem uma dose diária elevada e/ou doses cumulativas elevadas de agonistas da dopamina podem apresentar um risco mais elevado de desenvolverem SAAD. Os sintomas de abstinência podem incluir apatia, ansiedade, depressão, fadiga, sudação e dor e não respondem à levodopa. Antes da redução gradual e da suspensão de pramipexol, os doentes devem ser informados sobre os possíveis sintomas de abstinência. Os doentes devem ser atentamente monitorizados durante a redução gradual e a suspensão. Em caso de sintomas de abstinência graves e/ou persistentes, deve considerar-se a readministração temporária de pramipexol na dose mínima eficaz.

Síndrome de acréscimo das pernas inquietas

O tratamento da Síndrome das Pernas Inquietas com pramipexol pode resultar em acréscimo. O acréscimo refere-se ao início antecipado dos sintomas à noite (ou mesmo à tarde), aumento dos sintomas e propagação dos sintomas a outras extremidades.

O risco de acréscimo pode aumentar com uma dose mais elevada. Antes do tratamento, os doentes devem ser informados que poderá ocorrer acréscimo e devem ser aconselhados a contactarem o seu médico se tiverem sintomas de acréscimo. Se houver suspeita de acréscimo, deve considerar-se um ajuste posológico até à dose mínima eficaz ou a descontinuação do pramipexol (ver secções 4.2 e 4.8).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Ligação às proteínas plasmáticas

O pramipexol liga-se às proteínas plasmáticas numa proporção muito baixa (< 20%) e observa-se pouca biotransformação no homem. Por isso, são improváveis interações com outros medicamentos que afetam a ligação às proteínas plasmáticas ou a eliminação por biotransformação. Como os anticolinérgicos são eliminados sobretudo por biotransformação, a possibilidade de uma interação é limitada, embora a interação com os anticolinérgicos não tenha sido investigada. Não existe interação farmacocinética com a selegilina e a levodopa.

Inibidores/competidores da via de eliminação renal ativa

A cimetidina reduziu a depuração renal do pramipexol em cerca de 34%, presumivelmente por inibição do sistema de transporte por excreção catiónica dos túbulos renais. Portanto, os medicamentos que são inibidores desta via de eliminação renal ativa ou que são eliminados por esta via, tais como a cimetidina, amantidina, mexiletina, zidovudina, cisplatina, quinina e procainamida, poderão interagir com o pramipexol, tendo como resultado uma redução da depuração do pramipexol. Deve considerar-se a possibilidade de redução da dose de pramipexol quando estes medicamentos são administrados concomitantemente com SIFROL.

Associação com levodopa

Quando o SIFROL é administrado em associação com a levodopa, é aconselhável reduzir a dose de levodopa e manter constante a dose de outros medicamentos antiparkinsonianos, enquanto se aumenta a dose de SIFROL.

Deve aconselhar-se os doentes para terem cuidado caso estejam a tomar outros medicamentos sedativos ou álcool juntamente com o pramipexol, devido a possíveis efeitos aditivos (ver secções 4.4, 4.7 e 4.8).

Medicamentos antipsicóticos

Deve evitar-se a coadministração de medicamentos antipsicóticos com pramipexol (ver secção 4.4), p. ex., se forem esperados efeitos antagonísticos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

O efeito sobre a gravidez e a amamentação não foi investigado no ser humano. O pramipexol não foi teratogénico no rato e no coelho, mas foi embriotóxico no rato em doses maternotóxicas (ver secção 5.3). SIFROL não deve ser utilizado durante a gravidez a menos que seja claramente necessário, ou seja, quando o benefício potencial justificar o risco potencial para o feto.

Amamentação

Uma vez que o tratamento com pramipexol inibe a secreção de prolactina no ser humano, é de se esperar a inibição da amamentação. A excreção de pramipexol no leite materno não foi estudada na mulher. No rato, a concentração de radioatividade relacionada com a substância ativa foi maior no leite materno do que no plasma.

Na ausência de dados no ser humano, SIFROL não deve ser utilizado durante a amamentação. Contudo, se o seu uso for inevitável, deve interromper-se a amamentação.

Fertilidade

Não foram realizados estudos sobre o efeito na fertilidade em seres humanos. Nos estudos em animais, o pramipexol afetou os ciclos éstricos e reduziu a fertilidade das fêmeas, tal como esperado para um agonista dopaminérgico. Contudo, estes estudos não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à fertilidade masculina.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de SIFROL sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são consideráveis.

Podem ocorrer alucinações ou sonolência.

Os doentes tratados com SIFROL que apresentam sonolência e/ou ataques súbitos de sono têm de ser instruídos a abster-se de conduzir ou realizar outras atividades onde o compromisso do estado de vigília possa pôr em risco a sua vida ou a de outros, podendo provocar lesões graves ou morte (p. ex., utilização de máquinas), até que esses episódios e sonolência recorrentes desapareçam (ver também as secções 4.4, 4.5 e 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Com base na análise conjunta dos ensaios controlados com placebo, abrangendo um total de 1923 doentes com pramipexol e 1354 doentes com placebo, foram frequentemente notificadas reações adversas medicamentosas em ambos os grupos. 63% dos doentes tratados com pramipexol e 52% dos doentes com placebo comunicaram pelo menos uma reação adversa.

A maioria das reações adversas medicamentosas geralmente surgem no início da terapêutica e a maior parte tende a desaparecer, mesmo com a continuação da terapêutica.

As reações adversas foram organizadas em classes de frequência (número de doentes que se espera apresentarem a reação), de acordo com as classes de sistemas de órgãos, utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muito raras ($< 1/10\ 000$); desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Doença de Parkinson, reações adversas mais frequentes

As reações adversas mais frequentemente notificadas ($\geq 5\%$) em doentes com Doença de Parkinson, mais frequentes com o tratamento com pramipexol do que com o placebo, foram náuseas, discinesia, hipotensão, tonturas, sonolência, insónia, obstipação, alucinações, cefaleias e fadiga. A incidência da sonolência aumenta com doses superiores a 1,5 mg de sal de pramipexol por dia (ver secção 4.2). A reação adversa mais frequente na associação com levodopa foi discinesia. Pode ocorrer hipotensão no início do tratamento, especialmente se o pramipexol for titulado com demasiada rapidez.

Tabela 1: Doença de Parkinson

Sistema corporal	Muito frequentes ($\geq 1/10$)	Frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$)	Pouco frequentes ($\geq 1/1000, < 1/100$)	Raros ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$)	Desconhecida
Infeções e infestações			pneumonia		
Doenças endócrinas			secreção inapropriada de hormona antidiurética ¹		
Perturbações do foro psiquiátrico		insónias alucinações sonhos invulgares confusão sintomas comportamentais de distúrbios de controlo de impulsos e compulsões	compras compulsivas jogo patológico irrequietude hipersexualidade ilusão perturbações da libido paranoia delírio ingestão compulsiva de comida ¹ hiperfagia ¹	mania	
Doenças do sistema nervoso	sonolência tonturas discinesia	cefaleias	ataques súbitos de sono amnésia hipercinesia síncope		
Afeções oculares		distúrbios visuais incluindo diplopia visão turva diminuição da acuidade visual			
Cardiopatias			insuficiência cardíaca ¹		
Vasculopatias		hipotensão			
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			dispneia soluços		
Doenças gastrointestinais	náuseas	obstipação vómitos			
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			hipersensibilidade prurido erupção cutânea		
Doenças dos órgãos genitais e da mama				ereção espontânea do pénis	

Perturbações gerais e alterações no local de administração		fadiga edema periférico			síndrome de abstinência dos agonistas da dopamina incluindo apatia, ansiedade, depressão, fadiga, sudorese e dor.
Exames complementares de diagnóstico		diminuição de peso incluindo perda de apetite	aumento de peso		

¹ Este efeito secundário foi observado na experiência pós-comercialização. Com uma certeza de 95%, a categoria de frequência não é superior a pouco frequente, mas poderá ser inferior. Não é possível fazer-se uma estimativa precisa da frequência já que o efeito secundário não ocorreu numa base de dados de um ensaio clínico com 2762 doentes com doença de Parkinson tratados com pramipexol.

Síndrome das Pernas Inquietas, reações adversas mais frequentes

As reações adversas mais frequentemente notificadas ($\geq 5\%$) em doentes com Síndrome das Pernas Inquietas foram náuseas, cefaleias, tonturas e fadiga. As náuseas e fadiga foram mais frequentemente reportadas em doentes do sexo feminino tratados com SIFROL (20,8% e 10,5%, respetivamente) comparativamente com os doentes do sexo masculino (6,7% e 7,3%, respetivamente).

Tabela 2: Síndrome das pernas inquietas

Sistema corporal	Muito frequentes ($\geq 1/10$)	Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Raros ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)	Desconhecida
Infeções e infestações			pneumonia ¹		
Doenças endócrinas			secreção inapropriada de hormona antidiurética ¹		
Perturbações do foro psiquiátrico		insónias sonhos invulgares	irrequietude confusão alucinações perturbações da libido ilusão ¹ hiperfagia ¹ paranoia ¹ mania ¹ delírio ¹ sintomas comportamentais de distúrbios de controlo de impulsos e compulsões ¹ (tais como: compras compulsivas, jogo patológico, hipersexualidade, ingestão compulsiva de comida)		
Doenças do	síndrome	cefaleias	ataques súbitos de		

sistema nervoso	de acrécimo das pernas inquieta	tonturas sonolência	sono síncope discinesia amnésia ¹ hipercinesia ¹		
Afeções oculares			distúrbios visuais incluindo diminuição da acuidade visual diplopia visão turva		
Cardiopatias			insuficiência cardíaca ¹		
Vasculopatias			hipotensão		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			dispneia soluços		
Doenças gastrointestinais	náuseas	obstipação vômitos			
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			hipersensibilidade prurido erupção cutânea		
Doenças dos órgãos genitais e da mama				ereção espontânea do pênis	
Perturbações gerais e alterações no local de administração		fadiga	edema periférico		síndrome de abstinência dos agonistas da dopamina incluindo apatia, ansiedade, depressão, fadiga, sudação e dor
Exames complementares de diagnóstico			diminuição de peso incluindo perda de apetite aumento de peso		

¹ Este efeito secundário foi observado na experiência pós-comercialização. Com uma certeza de 95%, a categoria de frequência não é superior a pouco frequente, mas poderá ser inferior. Não é possível fazer-se uma estimativa precisa da frequência já que o efeito secundário não ocorreu numa base de dados de um ensaio clínico com 1395 doentes com síndrome das pernas inquietas tratados com pramipexol.

Descrição de reações adversas selecionadas

Sonolência

O pramipexol é frequentemente associado a sonolência e raramente tem sido associado a sonolência diurna excessiva e a ataques súbitos de sono (ver também secção 4.4).

Perturbações da libido

O pramipexol pode estar pouco frequentemente associado a perturbações da libido (aumento ou diminuição).

Distúrbios do controlo de impulsos

Podem ocorrer jogo patológico, aumento da libido, hipersexualidade, compras e gastos compulsivos, compulsão alimentar e comer de forma compulsiva em doentes tratados com agonistas dopaminérgicos, incluindo SIFROL (ver secção 4.4).

Num estudo de um caso controlo, transversal, de rastreio retrospectivo, que incluiu 3090 doentes com doença de Parkinson, 13,6% de todos os doentes que receberam tratamento dopaminérgico ou não dopaminérgico tiveram sintomas de distúrbio do controlo de impulsos durante os últimos seis meses. As manifestações observadas incluem jogo patológico, compras compulsivas, ingestão compulsiva de comida e comportamento sexual compulsivo (hipersexualidade). Os possíveis fatores de risco independentes para os distúrbios do controlo de impulsos incluíram tratamentos dopaminérgicos e doses mais elevadas de tratamento dopaminérgico, doentes com menor idade (≤ 65 anos), não casados e com antecedentes familiares, comunicado pelo próprio, de comportamentos relacionados com jogo patológico.

Síndrome de abstinência dos agonistas da dopamina

Podem ocorrer efeitos adversos não motores ao proceder-se à redução progressiva ou ao descontinuar-se os agonistas da dopamina, incluindo o pramipexol. Os sintomas incluem apatia, ansiedade, depressão, fadiga, sudação e dor (ver secção 4.4).

Insuficiência cardíaca

Em ensaios clínicos e na experiência pós-comercialização, foi notificada insuficiência cardíaca em doentes tratados com pramipexol. Num estudo farmacoepidemiológico, o uso de pramipexol foi associado a um risco aumentado de insuficiência cardíaca comparativamente à não utilização de pramipexol (taxa de risco observada 1,86; IC 95%, 1,21-2,85).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

Não há experiência clínica com uma sobredosagem maciça. As reações adversas que podem ser esperadas são as relacionadas com o perfil farmacodinâmico dum agonista dopamínico, incluindo náuseas, vômitos, hipercinesia, alucinações, agitação e hipotensão. Não há um antídoto conhecido para a sobredosagem com um agonista dopamínico. Se existirem sinais de estimulação do sistema nervoso central, pode haver indicação para um neuroléptico. A conduta em caso de sobredosagem pode exigir medidas gerais de suporte, juntamente com lavagem ao estômago, líquidos intravenosos, administração de carvão ativado e monitorização eletrocardiográfica.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: antiparkinsonícos, agonistas dopaminérgicos, código ATC: N04BC05.

Mecanismo de ação

O pramipexol é um agonista da dopamina que se liga com alta seletividade e especificidade à subfamília D₂ dos recetores da dopamina, na qual tem uma afinidade preferencial para os recetores D₃, com atividade intrínseca total.

O pramipexol alivia os défices motores parkinsonícos por estimulação dos recetores dopamínicos do corpo estriado. Os estudos em animais mostraram que o pramipexol inibe a síntese, libertação e biotransformação da dopamina.

Desconhece-se o mecanismo de ação do pramipexol no tratamento da Síndrome das Pernas Inquietas. A evidência neurofarmacológica sugere o envolvimento primário do sistema dopaminérgico.

Efeitos farmacodinâmicos

Em voluntários humanos, observou-se uma diminuição da prolactina dependente da dose. Observou-se um aumento da tensão arterial e da frequência cardíaca num ensaio clínico com voluntários sãos, em que SIFROL comprimidos de libertação prolongada foi titulado mais rapidamente do que o recomendado (cada 3 dias) até 3,15 mg de pramipexol base (4,5 mg de sal) por dia. Este efeito não foi observado nos estudos com doentes.

Eficácia e segurança clínicas na doença de Parkinson

O pramipexol alivia os sinais e sintomas da doença de Parkinson idiopática nos doentes. Os ensaios clínicos controlados com placebo incluíram aproximadamente 1800 doentes nos estadios I-V de Hoehn e Yahr, tratados com pramipexol. Destes, cerca de 1000 estavam em estadios mais avançados, a receber terapêutica concomitante com levodopa e sofriam de complicações motoras.

Na doença de Parkinson inicial e avançada, a eficácia do pramipexol nos ensaios clínicos controlados manteve-se durante cerca de seis meses. Em ensaios abertos de continuação que duraram mais de três anos não houve sinais de diminuição da eficácia.

Num ensaio clínico controlado duplamente cego, com dois anos de duração, o tratamento inicial com pramipexol atrasou significativamente o início de complicações motoras e reduziu a sua ocorrência, em comparação com o tratamento inicial com levodopa. Este atraso das complicações motoras com pramipexol deve ser contrabalançado com uma melhoria superior da função motora com levodopa (tal como determinado pela alteração média na pontuação da UPDRS). A incidência global de alucinações e sonolência foi geralmente superior na fase de escalonamento no grupo do pramipexol. No entanto, não houve uma diferença significativa durante a fase de manutenção. Estes pontos devem ser tidos em consideração quando se inicia o tratamento com pramipexol em doentes com doença de Parkinson.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com SIFROL em todos os subgrupos da população pediátrica na Doença de Parkinson (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Eficácia e segurança clínicas na Síndrome das Pernas Inquietas

A eficácia do pramipexol foi avaliada em quatro ensaios clínicos controlados com placebo em aproximadamente 1000 doentes com Síndrome das Pernas Inquietas idiopática, moderada a muito grave.

A média da variação do valor basal na Escala de Avaliação da Síndrome das Pernas Inquietas (*Restless Legs Syndrome Rating Scale* - IRLS) e da Impressão Clínica Global-Melhoria (*Clinical Global Impression-Improvement* - CGI-I) foram as medidas dos resultados de eficácia primários. Para ambos os objetivos primários, foram observadas diferenças estatisticamente significativas para os grupos de doses de 0,25 mg, 0,5 mg e 0,75 mg de sal de pramipexol, comparativamente com o placebo. Após 12 semanas de tratamento, o valor basal da pontuação da IRLS melhorou de 23,5 para 14,1 pontos para o placebo e de 23,4 para 9,4 pontos para o pramipexol (doses combinadas). A diferença média ajustada foi de -4,3 pontos (IC 95% -6,4; -2,1 pontos, valor de $p < 0,0001$). As taxas de resposta da CGI-I (melhoria, melhoria significativa) foram de 51,2% e 72,% para o placebo e pramipexol, respetivamente (diferença de 20% IC 95%; 31,8%, $p < 0,0005$). Foi observada eficácia com 0,088 mg de base (0,125 mg de sal) por dia, após a primeira semana de tratamento.

Num estudo de polissonografia controlado com placebo, de 3 semanas, SIFROL reduziu significativamente o número dos movimentos periódicos dos membros durante o tempo de permanência na cama.

A eficácia a longo termo foi avaliada num ensaio clínico controlado com placebo. Após 26 semanas de tratamento, verificou-se uma redução média ajustada da pontuação total na IRLS de 13,7 e 11,1 pontos no grupo de pramipexol e do placebo, respetivamente, com uma diferença média estatisticamente significativa ($p = 0,008$) de -2,6. As taxas de resposta da CGI-I (melhoria, melhoria significativa) foram de 50,3% (80/159) e 68,5% (111/162) para o placebo e pramipexol, respetivamente ($p = 0,001$), o que corresponde a um número necessário de tratar (NNT) de 6 doentes (IC 95%: 3,5; 13,4).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com SIFROL em um ou mais subgrupos da população pediátrica na Síndrome das Pernas Inquietas (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Eficácia e segurança clínicas na Síndrome de Tourette

A eficácia do pramipexol (0,0625-0,5 mg/dia) em doentes pediátricos com idades compreendidas entre os 6 e os 17 anos foi avaliada num estudo de dose flexível de 6 semanas, duplamente cego e aleatorizado, controlado com placebo. Foram randomizados 63 doentes (43 para o pramipexol e 20 para o placebo). O parâmetro de avaliação primário foi a variação da pontuação total de tiques (TTS) na Escala Global da Intensidade de Tiques de Yale (*Yale Global Tic Severity Scale - YGTSS*), relativamente à linha de base. Não se observou qualquer diferença entre o pramipexol e o placebo, quer no parâmetro de avaliação primário, quer em qualquer um dos parâmetros de avaliação secundários de eficácia, incluindo a pontuação total na YGTSS, a Impressão Global do Doente-Melhoria (*Patient Global Impression of Improvement - PGI-I*), a Impressão Clínica Global-Melhoria (*Clinical Global Impression of Improvement - CGI-I*) ou as Impressões Clínicas Globais da Gravidade da Doença (*Clinical Global Impressions of Severity of Illness - CGI-S*). Os acontecimentos adversos ocorridos em, pelo menos, 5% dos doentes no grupo do pramipexol e mais frequentes nos doentes tratados com pramipexol do que nos doentes tratados com placebo foram: cefaleias (27,9%, placebo 25,0%), sonolência (7,0%, placebo 5,0%), náuseas (18,6%, placebo 10,0%), vómitos (11,6%, placebo 0,0%), dor na parte superior do abdómen (7,0%, placebo 5,0%), hipotensão ortostática (9,3%, placebo 5,0%), mialgia (9,3%, placebo 5,0%), perturbações do sono (7,0%, placebo 0,0%), dispneia (7,0%, placebo 0,0%) e infeções do trato respiratório superior (7,0%, placebo 5,0%). Outros acontecimentos adversos significativos que levaram à descontinuação da medicação em estudo nos doentes tratados com pramipexol foram estado confusional, perturbações do discurso e agravamento da doença (ver secção 4.2).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a administração oral, o pramipexol é rápida e completamente absorvido. A biodisponibilidade absoluta é superior a 90% e as concentrações plasmáticas máximas ocorrem entre 1 e 3 horas. A administração juntamente com alimentos não reduziu a quantidade de pramipexol absorvida, mas a taxa de absorção diminuiu. O pramipexol apresenta uma cinética linear e uma pequena variação interindividual dos níveis plasmáticos.

Distribuição

No ser humano, a ligação do pramipexol às proteínas é muito baixa (< 20%) e o volume de distribuição é grande (400 l). No rato observaram-se concentrações altas no tecido cerebral (cerca de 8 vezes maiores do que no plasma).

Biotransformação

O pramipexol é metabolizado no homem apenas numa pequena extensão.

Eliminação

A excreção renal de pramipexol intacto é a principal via de eliminação. Aproximadamente 90% da dose marcada com C^{14} é excretada pelo rim, enquanto que menos de 2% é encontrada nas fezes. A depuração total do pramipexol é de cerca de 500 ml/min e a depuração renal é de aproximadamente 400 ml/min. A semivida de eliminação ($t_{1/2}$) varia entre 8 horas nos jovens e 12 horas nos idosos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Estudos de toxicidade de dose repetida mostraram que o pramipexol teve efeitos funcionais, envolvendo principalmente o SNC e o sistema reprodutor feminino, resultantes provavelmente de um efeito farmacodinâmico exagerado do pramipexol.

No miniporco notou-se uma diminuição da tensão arterial diastólica e sistólica e da frequência cardíaca; no macaco observou-se uma tendência para um efeito hipotensivo.

Os efeitos potenciais do pramipexol sobre a função reprodutora foram investigados no rato e no coelho. O pramipexol não foi teratogénico no rato e no coelho, mas foi embriotóxico no rato em doses maternotóxicas. Devido à seleção das espécies animais e aos poucos parâmetros investigados, os efeitos adversos sobre a gravidez e a fertilidade masculina não foram completamente elucidados.

No rato foi observado um atraso no desenvolvimento sexual (i.e., separação prepucial e abertura vaginal). A relevância para os humanos é desconhecida.

O pramipexol não foi genotóxico. Num estudo de carcinogenicidade, os ratos machos desenvolveram hiperplasia e adenomas das células de Leydig, explicadas pelo efeito inibidor da prolactina do pramipexol. Este dado não é clinicamente relevante para o homem. O mesmo estudo também mostrou que, em doses de 2 mg/kg (de sal) e superiores, o pramipexol estava associado a degenerescência da retina em ratos albinos. Isto não se observou em ratos pigmentados, nem num estudo de carcinogenicidade de 2 anos no ratinho albino ou em qualquer outra espécie investigada.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Manitol
Amido de milho
Sílica coloidal anidra
Povidona K 25
Estearato de magnésio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30 °C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de OPA/alumínio/PVC-alumínio.
Cada fita contentora de blisters contém 10 comprimidos.
Caixas de cartão com 3 ou 10 fitas contentoras de blisters (30 ou 100 comprimidos).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 14 de outubro de 1997

Data da última renovação: 14 de outubro de 2007

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

SIFROL 0,26 mg comprimidos de libertação prolongada

Cada comprimido de libertação prolongada contém 0,375 mg de dicloridrato de pramipexol monohidratado, equivalente a 0,26 mg de pramipexol.

SIFROL 0,52 mg comprimidos de libertação prolongada

Cada comprimido de libertação prolongada contém 0,75 mg de dicloridrato de pramipexol monohidratado, equivalente a 0,52 mg de pramipexol.

SIFROL 1,05 mg comprimidos de libertação prolongada

Cada comprimido de libertação prolongada contém 1,5 mg de dicloridrato de pramipexol monohidratado, equivalente a 1,05 mg de pramipexol.

SIFROL 1,57 mg comprimidos de libertação prolongada

Cada comprimido de libertação prolongada contém 2,25 mg de dicloridrato de pramipexol monohidratado, equivalente a 1,57 mg de pramipexol.

SIFROL 2,1 mg comprimidos de libertação prolongada

Cada comprimido de libertação prolongada contém 3 mg de dicloridrato de pramipexol monohidratado, equivalente a 2,1 mg de pramipexol.

SIFROL 2,62 mg comprimidos de libertação prolongada

Cada comprimido de libertação prolongada contém 3,75 mg de dicloridrato de pramipexol monohidratado, equivalente a 2,62 mg de pramipexol.

SIFROL 3,15 mg comprimidos de libertação prolongada

Cada comprimido de libertação prolongada contém 4,5 mg de dicloridrato de pramipexol monohidratado, equivalente a 3,15 mg de pramipexol.

Queira notar:

As doses de pramipexol que aparecem na literatura referem-se à forma de sal.

Portanto, as doses serão expressas em termos de pramipexol base e de pramipexol sal (entre parêntesis).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido de libertação prolongada

SIFROL 0,26 mg comprimidos de libertação prolongada

Os comprimidos são brancos a esbranquiçados, com forma arredondada, com arestas em bisel e um código gravado (numa face com o código P1 e na outra face com o símbolo da companhia Boehringer Ingelheim).

SIFROL 0,52 mg comprimidos de libertação prolongada

Os comprimidos são brancos a esbranquiçados, com forma arredondada, com arestas em bisel e um código gravado (numa face com o código P2 e na outra face com o símbolo da companhia Boehringer Ingelheim).

SIFROL 1,05 mg comprimidos de libertação prolongada

Os comprimidos são brancos a esbranquiçados, com forma oval e um código gravado (numa face com o código P3 e na outra face com o símbolo da companhia Boehringer Ingelheim).

SIFROL 1,57 mg comprimidos de libertação prolongada

Os comprimidos são brancos a esbranquiçados, com forma oval e um código gravado (numa face com o código P12 e na outra face com o símbolo da companhia Boehringer Ingelheim).

SIFROL 2,1 mg comprimidos de libertação prolongada

Os comprimidos são brancos a esbranquiçados, com forma oval e um código gravado (numa face com o código P4 e na outra face com o símbolo da companhia Boehringer Ingelheim).

SIFROL 2,62 mg comprimidos de libertação prolongada

Os comprimidos são brancos a esbranquiçados, com forma oval e um código gravado (numa face com o código P13 e na outra face com o símbolo da companhia Boehringer Ingelheim).

SIFROL 3,15 mg comprimidos de libertação prolongada

Os comprimidos são brancos a esbranquiçados, com forma oval e um código gravado (numa face com o código P5 e na outra face com o símbolo da companhia Boehringer Ingelheim).

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

SIFROL é indicado em adultos no tratamento dos sinais e sintomas da doença de Parkinson idiopática, em monoterapia (sem levodopa) ou em associação com levodopa, isto é, no decurso da doença até aos estadios avançados, quando o efeito da levodopa diminui ou torna-se inconsistente e ocorrem flutuações do efeito terapêutico (flutuações de fim de dose ou “sim-não”).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

SIFROL comprimidos de libertação prolongada consistem numa formulação oral de pramipexol de uma toma diária.

Tratamento inicial

As doses devem ser aumentadas gradualmente, começando com uma dose inicial de 0,26 mg de base (0,375 mg de sal) por dia, aumentando-a depois em intervalos de 5-7 dias. Desde que os doentes não tenham efeitos indesejáveis intoleráveis, a dose deve ser titulada de forma a atingir-se o efeito terapêutico máximo.

Esquema posológico ascendente de SIFROL comprimidos de libertação prolongada		
Semana	Dose diária (mg de base)	Dose diária (mg de sal)
1	0,26	0,375
2	0,52	0,75
3	1,05	1,5

Se for necessária uma dose maior, a dose diária deve ser aumentada em 0,52 mg de base (0,75 mg de

sal), em intervalos semanais, até uma dose máxima de 3,15 mg de base (4,5 mg de sal) por dia. No entanto, deve ter-se em atenção que a incidência de sonolência aumenta com doses superiores a 1,05 mg de base (1,5 mg de sal) por dia (ver secção 4.8).

Doentes que já estejam a tomar SIFROL comprimidos podem trocar para SIFROL comprimidos de libertação prolongada de um dia para o outro. Após a troca para SIFROL comprimidos de libertação prolongada, a dose pode ter de ser ajustada dependendo da resposta do doente à terapêutica (ver secção 5.1).

Tratamento de manutenção

A dose individual de pramipexol deve situar-se entre 0,26 mg de base (0,375 mg de sal) e um máximo de 3,15 mg de base (4,5 mg de sal) por dia. Durante o incremento da dose em estudos de referência, observou-se a eficácia a partir da dose diária de 1,05 mg de base (1,5 mg de sal). Os ajustes subsequentes da dose fazem-se com base na resposta clínica e na ocorrência de reações adversas. Em ensaios clínicos, aproximadamente 5% dos doentes foram tratados com doses inferiores a 1,05 mg de base (1,5 mg de sal). Na doença de Parkinson avançada, pode ser útil utilizar doses superiores a 1,05 mg de base (1,5 mg de sal) por dia de pramipexol em doentes nos quais se pretende uma redução da terapêutica com levodopa. Recomenda-se que a dose de levodopa seja reduzida, quer durante o incremento da dose, quer durante o tratamento de manutenção com SIFROL, dependendo das reações de cada doente (ver secção 4.5).

Dose omissa

Quando ocorrer omissão de uma dose, SIFROL comprimidos de libertação prolongada deve ser tomado dentro de 12 horas após a hora habitual. Após 12 horas, a dose em falta não deve ser tomada, devendo tomar-se a dose seguinte no dia seguinte, à hora habitual.

Suspensão do tratamento

A suspensão abrupta da terapêutica dopaminérgica pode levar ao desenvolvimento da síndrome neuroléptica maligna ou da síndrome de abstinência dos agonistas da dopamina. A dose de pramipexol deve ser gradualmente reduzida a uma taxa de 0,52 mg de base (0,75 mg de sal) por dia, até a dose diária ter sido reduzida para 0,52 mg de base (0,75 mg de sal). A partir desta altura a dose deve ser reduzida em 0,26 mg de base (0,375 mg de sal) por dia (ver secção 4.4). A síndrome de abstinência dos agonistas da dopamina ainda pode surgir durante a redução gradual, podendo ser necessário um aumento temporário da dose antes de se retomar a redução gradual (ver secção 4.4).

Compromisso renal

A eliminação do pramipexol depende da função renal. Sugere-se o seguinte esquema posológico para início da terapêutica:

Os doentes com uma depuração da creatinina acima de 50 ml/min não requerem uma redução da dose diária ou da frequência de administração.

Em doentes com uma depuração da creatinina entre 30 e 50 ml/min, o tratamento deve ser iniciado com 0,26 mg de SIFROL comprimidos de libertação prolongada, em dias alternados. Recomenda-se precaução e uma avaliação cuidadosa da resposta terapêutica e da tolerabilidade antes de aumentar a administração diária da dose ao final de uma semana. Caso seja necessário um aumento adicional da dose, as doses devem ser aumentadas em 0,26 mg de pramipexol de base, em intervalos semanais até uma dose máxima de 1,57 mg de pramipexol de base (2,25 mg de sal) por dia.

Não se recomenda o tratamento de doentes com uma depuração da creatinina inferior a 30 ml/min com SIFROL comprimidos de libertação prolongada, dado não existirem dados disponíveis para esta população de doentes. Deve considerar-se a utilização de SIFROL comprimidos.

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

Compromisso hepático

Provavelmente não é necessário ajustar a dose em doentes com compromisso hepático, uma vez que aproximadamente 90% da substância ativa absorvida é excretada pelo rim. Contudo, a potencial influência do compromisso hepático sobre a farmacocinética do SIFROL não foi investigada.

População pediátrica

A segurança e eficácia de SIFROL em crianças com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existe utilização relevante de SIFROL comprimidos de libertação prolongada na população pediátrica para a indicação da doença de Parkinson.

Modo de administração

Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com água, e não podem ser mastigados, partidos ou esmagados. Os comprimidos podem ser tomados com ou sem alimentos e devem ser tomados todos os dias aproximadamente à mesma hora.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Sugere-se uma dose reduzida quando se prescreve SIFROL a um doente com doença de Parkinson com compromisso renal, de acordo com a secção 4.2.

Alucinações

As alucinações são conhecidas como efeito secundário do tratamento com agonistas da dopamina e com a levodopa. Os doentes devem ser informados de que podem ocorrer alucinações (principalmente visuais).

Discinesia

Na doença de Parkinson avançada, com tratamento de associação com levodopa, podem ocorrer discinesias durante a titulação inicial de SIFROL. Se as mesmas ocorrerem, a dose de levodopa deve ser diminuída.

Distonia

Foi notificada ocasionalmente distonia axial, incluindo anterocolo, camptocormia e pleurotótono (Síndrome de Pisa), em doentes com doença de Parkinson, após o início do tratamento ou o aumento incremental da dose de pramipexol. Embora a distonia possa ser um sintoma da doença de Parkinson, os sintomas nestes doentes melhoraram após a redução da dose ou interrupção da administração de pramipexol. Se ocorrer distonia, o regime de medicação dopaminérgica deve ser revisto e deve considerar-se um ajuste da dose de pramipexol.

Ataques súbitos de sono e sonolência

O pramipexol foi associado a sonolência e a ataques súbitos de sono, particularmente em doentes com doença de Parkinson. Foram notificados raros casos de adormecimento súbito durante as atividades diárias, nalguns casos sem consciencialização nem sinais de aviso. Os doentes têm de ser informados deste facto e aconselhados a redobrar a atenção ao conduzir ou utilizar máquinas durante o tratamento com SIFROL. Os doentes que tiveram sonolência e/ou um ataque súbito de sono têm de abster-se de conduzir ou utilizar máquinas durante o tratamento com SIFROL. Para além disso, poderá considerar-se uma redução da posologia ou descontinuação da terapêutica. Devido a possíveis efeitos aditivos, deve aconselhar-se precaução quando os doentes estão a tomar outros medicamentos sedativos ou álcool em associação com o pramipexol (ver secções 4.5, 4.7 e 4.8).

Distúrbios do controlo de impulsos

Os doentes devem ser monitorizados regularmente para despistar o desenvolvimento de distúrbios do controlo de impulsos. Os doentes e prestadores de cuidados devem ser alertados que os sintomas

comportamentais de distúrbios do controlo de impulsos, incluindo jogo patológico, aumento da libido, hipersexualidade, compras e gastos compulsivos, compulsão alimentar e comer de forma compulsiva, podem ocorrer em doentes tratados com agonistas dopaminérgicos, incluindo SIFROL. Deve ser considerada uma redução/descontinuação gradual da dose, caso tais sintomas se desenvolvam.

Mania e delírio

Os doentes devem ser monitorizados regularmente para despistar o desenvolvimento de mania e delírio. Os doentes e prestadores de cuidados devem ser alertados que a mania e o delírio podem ocorrer em doentes tratados com pramipexol. Deve ser considerada uma redução/descontinuação gradual da dose, caso tais sintomas se desenvolvam.

Doentes com perturbações psicóticas

Os doentes com perturbações psicóticas só devem ser tratados com agonistas da dopamina se os potenciais benefícios superarem os riscos. Deve evitar-se a coadministração de medicamentos antipsicóticos com pramipexol (ver secção 4.5).

Monitorização oftalmológica

Recomenda-se uma monitorização oftalmológica periódica ou se ocorrerem anomalias da visão.

Doença cardiovascular grave

Deve ter-se cuidado em caso de doença cardiovascular grave. Recomenda-se a monitorização da tensão arterial, especialmente no início do tratamento, devido ao risco geral de hipotensão ortostática associado à terapêutica dopaminérgica.

Síndrome neuroléptica maligna

Foam notificados sintomas sugestivos de síndrome neuroléptica maligna com a suspensão abrupta da terapêutica dopaminérgica (ver secção 4.2).

Síndrome de abstinência dos agonistas da dopamina (SAAD)

Foi notificada SAAD com agonistas da dopamina, incluindo o pramipexol (ver secção 4.8). Para suspender o tratamento em doentes com doença de Parkinson, o pramipexol deve ser gradualmente reduzido (ver secção 4.2). Dados limitados sugerem que os doentes com distúrbios do controlo de impulsos e doentes a receberem uma dose diária elevada e/ou doses cumulativas elevadas de agonistas da dopamina podem apresentar um risco mais elevado de desenvolverem SAAD. Os sintomas de abstinência podem incluir apatia, ansiedade, depressão, fadiga, sudção e dor e não respondem à levodopa. Antes da redução gradual e da suspensão de pramipexol, os doentes devem ser informados sobre os possíveis sintomas de abstinência. Os doentes devem ser atentamente monitorizados durante a redução gradual e a suspensão. Em caso de sintomas de abstinência graves e/ou persistentes, deve considerar-se a readministração temporária de pramipexol na dose mínima eficaz.

Resíduos nas fezes

Alguns doentes comunicaram a ocorrência de resíduos nas fezes que podem assemelhar-se a SIFROL comprimidos de libertação prolongada intactos. Se os doentes comunicarem este tipo de ocorrência, o médico deve reavaliar a resposta do doente à terapêutica.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Ligação às proteínas plasmáticas

O pramipexol liga-se às proteínas plasmáticas numa proporção muito baixa (< 20%) e observa-se pouca biotransformação no homem. Por isso, são improváveis interações com outros medicamentos que afetam a ligação às proteínas plasmáticas ou a eliminação por biotransformação. Como os anticolinérgicos são eliminados sobretudo por biotransformação, a possibilidade de uma interação é limitada, embora a interação com os anticolinérgicos não tenha sido investigada. Não existe interação farmacocinética com a selegilina e a levodopa.

Inibidores/competidores da via de eliminação renal ativa

A cimetidina reduziu a depuração renal do pramipexol em cerca de 34%, presumivelmente por inibição do sistema de transporte por excreção catiônica dos túbulos renais. Portanto, os medicamentos que são inibidores desta via de eliminação renal ativa ou que são eliminados por esta via, tais como a cimetidina, amantidina, mexiletina, zidovudina, cisplatina, quinina e procainamida, poderão interagir com o pramipexol, tendo como resultado uma redução da depuração do pramipexol. Deve considerar-se a possibilidade de redução da dose de pramipexol quando estes medicamentos são administrados concomitantemente com SIFROL.

Associação com levodopa

Quando o SIFROL é administrado em associação com a levodopa, é aconselhável reduzir a dose de levodopa e manter constante a dose de outros medicamentos antiparkinsonianos, enquanto se aumenta a dose de SIFROL.

Deve aconselhar-se os doentes para terem cuidado caso estejam a tomar outros medicamentos sedativos ou álcool juntamente com o pramipexol, devido a possíveis efeitos aditivos (ver secções 4.4, 4.7 e 4.8).

Medicamentos antipsicóticos

Deve evitar-se a coadministração de medicamentos antipsicóticos com pramipexol (ver secção 4.4), p. ex., se forem esperados efeitos antagonísticos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

O efeito sobre a gravidez e a amamentação não foi investigado no ser humano. O pramipexol não foi teratogénico no rato e no coelho, mas foi embriotóxico no rato em doses maternotóxicas (ver secção 5.3). SIFROL não deve ser utilizado durante a gravidez a menos que seja claramente necessário, ou seja, quando o benefício potencial justificar o risco potencial para o feto.

Amamentação

Uma vez que o tratamento com pramipexol inibe a secreção de prolactina no ser humano, é de se esperar a inibição da amamentação. A excreção de pramipexol no leite materno não foi estudada na mulher. No rato, a concentração de radioatividade relacionada com a substância ativa foi maior no leite materno do que no plasma.

Na ausência de dados no ser humano, SIFROL não deve ser utilizado durante a amamentação. Contudo, se o seu uso for inevitável, deve interromper-se a amamentação.

Fertilidade

Não foram realizados estudos sobre o efeito na fertilidade em seres humanos. Nos estudos em animais, o pramipexol afetou os ciclos éstricos e reduziu a fertilidade das fêmeas, tal como esperado para um agonista dopaminérgico. Contudo, estes estudos não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à fertilidade masculina.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de SIFROL sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são consideráveis.

Podem ocorrer alucinações ou sonolência.

Os doentes tratados com SIFROL que apresentam sonolência e/ou ataques súbitos de sono têm de ser instruídos a abster-se de conduzir ou realizar outras atividades onde o compromisso do estado de vigília possa pôr em risco a sua vida ou a de outros, podendo provocar lesões graves ou morte (p. ex., utilização de máquinas), até que esses episódios e sonolência recorrentes desapareçam (ver também as secções 4.4, 4.5 e 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Com base na análise conjunta dos ensaios controlados com placebo, abrangendo um total de 1778 doentes com Doença de Parkinson tratados com pramipexol, e 1297 doentes com placebo, foram frequentemente notificadas reações adversas medicamentosas em ambos os grupos. 67% dos doentes tratados com pramipexol e 54% dos doentes com placebo comunicaram pelo menos uma reação adversa.

A maioria das reações adversas medicamentosas geralmente surgem no início da terapêutica e a maior parte tende a desaparecer, mesmo com a continuação da terapêutica.

As reações adversas foram organizadas em classes de frequência (número de doentes que se espera apresentarem a reação), de acordo com as classes de sistemas de órgãos, utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muito raras ($< 1/10\ 000$); desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

As reações adversas mais frequentemente notificadas ($\geq 5\%$) em doentes com Doença de Parkinson, mais frequentes com o tratamento com pramipexol do que com o placebo, foram náuseas, discinesia, hipotensão, tonturas, sonolência, insónia, obstipação, alucinações, cefaleias e fadiga. A incidência da sonolência aumenta com doses superiores a 1,5 mg de sal de pramipexol por dia (ver secção 4.2). A reação adversa mais frequente na associação com levodopa foi discinesia. Pode ocorrer hipotensão no início do tratamento, especialmente se o pramipexol for titulado com demasiada rapidez.

Sistema corporal	Muito frequentes ($\geq 1/10$)	Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Raros ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)	Desconhecida
Infeções e infestações			pneumonia		
Doenças endócrinas			secreção inapropriada de hormona antidiurética ¹		
Perturbações do foro psiquiátrico		insónias alucinações sonhos invulgares confusão sintomas comportamentais de distúrbios de controlo de impulsos e compulsões	compras compulsivas jogo patológico irrequietude hipersexualidade ilusão perturbações da libido paranoia delírio ingestão compulsiva de comida ¹ hiperfagia ¹	mania	
Doenças do sistema nervoso	sonolência tonturas discinesia	cefaleias	ataques súbitos de sono amnésia hipercinesia síncope		

Afeções oculares		distúrbios visuais incluindo diplopia visão turva diminuição da acuidade visual			
Cardiopatias			insuficiência cardíaca ¹		
Vasculopatias		hipotensão			
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			dispneia soluços		
Doenças gastrointestinais	náuseas	obstipação vômitos			
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			hipersensibilidade prurido erupção cutânea		
Doenças dos órgãos genitais e da mama				ereção espontânea do pênis	
Perturbações gerais e alterações no local de administração		fadiga edema periférico			síndrome de abstinência dos agonistas da dopamina incluindo apatia, ansiedade, depressão, fadiga, sudorese e dor.
Exames complementares de diagnóstico		diminuição de peso incluindo perda de apetite	aumento de peso		

¹ Este efeito secundário foi observado na experiência pós-comercialização. Com uma certeza de 95%, a categoria de frequência não é superior a pouco frequente, mas poderá ser inferior. Não é possível fazer-se uma estimativa precisa da frequência já que o efeito secundário não ocorreu numa base de dados de um ensaio clínico com 2762 doentes com doença de Parkinson tratados com pramipexol.

Descrição de reações adversas selecionadas

Sonolência

O pramipexol é frequentemente associado a sonolência e raramente tem sido associado a sonolência diurna excessiva e a ataques súbitos de sono (ver também secção 4.4).

Perturbações da libido

O pramipexol pode estar pouco frequentemente associado a perturbações da libido (aumento ou diminuição).

Distúrbios do controlo de impulsos

Podem ocorrer jogo patológico, aumento da libido, hipersexualidade, compras e gastos compulsivos, compulsão alimentar e comer de forma compulsiva em doentes tratados com agonistas dopaminérgicos, incluindo SIFROL (ver secção 4.4).

Num estudo de um caso controlo, transversal, de rastreio retrospectivo, que incluiu 3090 doentes com doença de Parkinson, 13,6% de todos os doentes que receberam tratamento dopaminérgico ou não

dopaminérgico tiveram sintomas de distúrbio do controlo de impulsos durante os últimos seis meses. As manifestações observadas incluem jogo patológico, compras compulsivas, ingestão compulsiva de comida e comportamento sexual compulsivo (hipersexualidade). Os possíveis fatores de risco independentes para os distúrbios do controlo de impulsos incluíram tratamentos dopaminérgicos e doses mais elevadas de tratamento dopaminérgico, doentes com menor idade (≤ 65 anos), não casados e com antecedentes familiares, comunicado pelo próprio, de comportamentos relacionados com jogo patológico.

Síndrome de abstinência dos agonistas da dopamina

Podem ocorrer efeitos adversos não motores ao proceder-se à redução progressiva ou ao descontinuar-se os agonistas da dopamina, incluindo o pramipexol. Os sintomas incluem apatia, ansiedade, depressão, fadiga, sudorese e dor (ver secção 4.4).

Insuficiência cardíaca

Em ensaios clínicos e na experiência pós-comercialização, foi notificada insuficiência cardíaca em doentes tratados com pramipexol. Num estudo farmacoepidemiológico, o uso de pramipexol foi associado a um risco aumentado de insuficiência cardíaca comparativamente à não utilização de pramipexol (taxa de risco observada 1,86; IC 95%, 1,21-2,85).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não há experiência clínica com uma sobredosagem maciça. As reações adversas que podem ser esperadas são as relacionadas com o perfil farmacodinâmico dum agonista dopaminérgico, incluindo náuseas, vômitos, hipercinesia, alucinações, agitação e hipotensão. Não há um antídoto conhecido para a sobredosagem com um agonista dopaminérgico. Se existirem sinais de estimulação do sistema nervoso central, pode haver indicação para um neuroléptico. A conduta em caso de sobredosagem pode exigir medidas gerais de suporte, juntamente com lavagem ao estômago, líquidos intravenosos, administração de carvão ativado e monitorização eletrocardiográfica.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: antiparkinsonianos, agonistas dopaminérgicos, código ATC: N04BC05.

Mecanismo de ação

O pramipexol é um agonista da dopamina que se liga com alta seletividade e especificidade à subfamília D₂ dos recetores da dopamina, na qual tem uma afinidade preferencial para os recetores D₃, com atividade intrínseca total.

O pramipexol alivia os défices motores parkinsonianos por estimulação dos recetores dopaminérgicos do corpo estriado. Os estudos em animais mostraram que o pramipexol inibe a síntese, libertação e biotransformação da dopamina.

Efeitos farmacodinâmicos

Em voluntários humanos, observou-se uma diminuição da prolactina, dependente da dose. Observou-se um aumento da tensão arterial e da frequência cardíaca num ensaio clínico com voluntários sãos, em que SIFROL comprimidos de libertação prolongada foi titulado mais rapidamente do que o recomendado (cada 3 dias) até 3,15 mg de pramipexol base (4,5 mg de sal) por dia. Este efeito não foi observado nos estudos com doentes.

Eficácia e segurança clínicas na doença de Parkinson

O pramipexol alivia os sinais e sintomas da doença de Parkinson idiopática nos doentes.

Os ensaios clínicos controlados com placebo incluíram aproximadamente 1800 doentes nos estadios I-V de Hoehn e Yahr, tratados com pramipexol. Destes, cerca de 1000 estavam em estadios mais avançados, a receber terapêutica concomitante com levodopa e sofriam de complicações motoras.

Na doença de Parkinson inicial e avançada, a eficácia do pramipexol nos ensaios clínicos controlados manteve-se durante cerca de seis meses. Em ensaios abertos de continuação que duraram mais de três anos não houve sinais de diminuição da eficácia.

Num ensaio clínico controlado duplamente cego, com dois anos de duração, o tratamento inicial com pramipexol atrasou significativamente o início de complicações motoras e reduziu a sua ocorrência, em comparação com o tratamento inicial com levodopa. Este atraso das complicações motoras com pramipexol deve ser contrabalançado com uma melhoria superior da função motora com levodopa (tal como determinado pela alteração média na pontuação da UPDRS). A incidência global de alucinações e sonolência foi geralmente superior na fase de escalonamento no grupo do pramipexol. No entanto, não houve uma diferença significativa durante a fase de manutenção. Estes pontos devem ser tidos em consideração quando se inicia o tratamento com pramipexol em doentes com doença de Parkinson.

A eficácia e segurança de SIFROL comprimidos de libertação prolongada no tratamento da doença de Parkinson foram avaliadas através de um programa de desenvolvimento do fármaco multinacional, que consistiu em três ensaios controlados e aleatorizados. Foram conduzidos dois ensaios em doentes com doença de Parkinson inicial e um ensaio em doentes com doença de Parkinson avançada.

A superioridade de SIFROL comprimidos de libertação prolongada relativamente ao placebo foi demonstrada após 18 semanas de tratamento, tanto nos objetivos de eficácia primários (pontuação na UPDRS, partes II e III) como secundários chave (taxas de resposta para a CGI-I e PGI-I), num ensaio duplamente cego, controlado com placebo, que incluiu um total de 539 doentes com doença de Parkinson inicial. A manutenção da eficácia foi demonstrada em doentes tratados durante 33 semanas. SIFROL comprimidos de libertação prolongada não foi inferior a pramipexol comprimidos de libertação imediata, conforme avaliado através da pontuação da UPDRS, partes II e III, às 33 semanas.

Num ensaio duplamente cego, controlado com placebo que incluiu um total de 517 doentes com doença de Parkinson avançada, a tomar levodopa como terapêutica concomitante, a superioridade de SIFROL comprimidos de libertação prolongada relativamente ao placebo foi demonstrada após 18 semanas de tratamento, tanto nos objetivos de eficácia primários (pontuação na UPDRS, partes II e III) como secundários chave (tempo livre de sintomas).

A eficácia e tolerabilidade da troca de SIFROL comprimidos para SIFROL comprimidos de libertação prolongada, de um dia para o outro, com a mesma dose diária, foram avaliadas num ensaio clínico duplamente cego, em doentes com doença de Parkinson inicial.

A eficácia foi mantida em 87 de 103 doentes que mudaram para SIFROL comprimidos de libertação prolongada. Dos 87 doentes, 82,8% não alteraram a sua dose, 13,8% aumentaram e 3,4% diminuíram a dose.

Em metade dos 16 doentes que não atingiram o critério de eficácia continuada na pontuação da UPDRS, partes II e III, a mudança relativamente ao valor inicial não foi considerada clinicamente relevante.

Apenas um doente que trocou para SIFROL comprimidos de libertação prolongada teve uma reação adversa relacionada com o fármaco, levando ao abandono da terapêutica.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com SIFROL em todos os subgrupos da população pediátrica na Doença de Parkinson (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a administração oral, o pramipexol é rápida e completamente absorvido. A biodisponibilidade absoluta é superior a 90%.

Num ensaio de fase I, onde os comprimidos de pramipexol de liberação imediata e de liberação prolongada foram avaliados em jejum, as concentrações plasmáticas mínima e no pico (C_{\min} , C_{\max}) e a exposição (AUC) foram equivalentes, para as mesmas doses diárias de SIFROL comprimidos de liberação prolongada, uma vez por dia, e para SIFROL comprimidos administrados três vezes por dia.

Uma única administração diária de SIFROL comprimidos de liberação prolongada leva a menos flutuações nas concentrações plasmáticas de pramipexol durante as 24 horas, comparativamente com a administração de comprimidos de liberação imediata de pramipexol, três vezes por dia.

As concentrações plasmáticas máximas são atingidas cerca de 6 horas após a administração de SIFROL comprimidos de liberação prolongada, uma vez por dia. O estado estacionário é atingido no máximo após 5 dias de tratamento continuado.

A administração concomitante com alimentos geralmente não afeta a biodisponibilidade do pramipexol. A ingestão de uma refeição com um elevado teor de gorduras induziu um aumento na concentração máxima (C_{\max}) de cerca de 24% após uma toma única e de cerca de 20% após doses múltiplas e um atraso de cerca de 2 horas no tempo para atingir a concentração máxima em voluntários sãos. A exposição total (AUC) não foi afetada pela ingestão concomitante de alimentos. O aumento da C_{\max} não é considerado clinicamente relevante. Nos estudos de fase III que estabeleceram a segurança e eficácia de SIFROL comprimidos de liberação prolongada, os doentes foram instruídos no sentido de tomarem a medicação em estudo independentemente da ingestão de alimentos.

Embora o peso corporal não tenha impacto na AUC, descobriu-se que influencia o volume de distribuição e, assim, as concentrações máximas. Uma diminuição do peso corporal em 30 kg resulta num aumento da C_{\max} de 45%. No entanto, nos ensaios de fase III em doentes com doença de Parkinson, não foi detetada qualquer influência clinicamente significativa do peso corporal no efeito e tolerabilidade da terapêutica com SIFROL comprimidos de liberação prolongada.

O pramipexol apresenta uma cinética linear e uma pequena variação interindividual dos níveis plasmáticos.

Distribuição

No ser humano, a ligação do pramipexol às proteínas é muito baixa (< 20%) e o volume de distribuição é grande (400 l). No rato observaram-se concentrações altas no tecido cerebral (cerca de 8 vezes maiores do que no plasma).

Biotransformação

O pramipexol é metabolizado no homem apenas numa pequena extensão.

Eliminação

A excreção renal de pramipexol intacto é a principal via de eliminação. Aproximadamente 90% da dose marcada com C^{14} é excretada pelo rim, enquanto que menos de 2% é encontrada nas fezes. A depuração total do pramipexol é de cerca de 500 ml/min e a depuração renal é de aproximadamente 400 ml/min. A semivida de eliminação ($t_{1/2}$) varia entre 8 horas nos jovens e 12 horas nos idosos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Estudos de toxicidade de dose repetida mostraram que o pramipexol teve efeitos funcionais, envolvendo principalmente o SNC e o sistema reprodutor feminino, resultantes provavelmente de um efeito farmacodinâmico exagerado do pramipexol.

No miniporco notou-se uma diminuição da tensão arterial diastólica e sistólica e da frequência cardíaca; no macaco observou-se uma tendência para um efeito hipotensivo.

Os efeitos potenciais do pramipexol sobre a função reprodutora foram investigados no rato e no coelho. O pramipexol não foi teratogénico no rato e no coelho, mas foi embriotóxico no rato em doses maternotóxicas. Devido à seleção das espécies animais e aos poucos parâmetros investigados, os efeitos adversos sobre a gravidez e a fertilidade masculina não foram completamente elucidados.

No rato foi observado um atraso no desenvolvimento sexual (i.e., separação prepucial e abertura vaginal). A relevância para os humanos é desconhecida.

O pramipexol não foi genotóxico. Num estudo de carcinogenicidade, os ratos machos desenvolveram hiperplasia e adenomas das células de Leydig, explicadas pelo efeito inibidor da prolactina do pramipexol. Este dado não é clinicamente relevante para o homem. O mesmo estudo também mostrou que, em doses de 2 mg/kg (de sal) e superiores, o pramipexol estava associado a degenerescência da retina em ratos albinos. Isto não se observou em ratos pigmentados, nem num estudo de carcinogenicidade de 2 anos no ratinho albino ou em qualquer outra espécie investigada.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Hipromelose 2208
Amido de milho
Carbomero 941
Sílica coloidal anidra
Estearato de magnésio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.
O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de OPA/alumínio/PVC-alumínio.
Cada fita contentora de blisters contém 10 comprimidos de libertação prolongada.
Caixas de cartão com 1, 3 ou 10 fitas contentoras de blisters (10, 30 ou 100 comprimidos de libertação prolongada).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

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

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

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

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

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 14 de outubro de 1997

Data da última renovação: 14 de outubro de 2007

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela liberação do lote

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 – 61
59320 Ennigerloh
Alemanha

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela liberação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**Cartonagem****1. NOME DO MEDICAMENTO**

SIFROL 0,088 mg comprimidos
pramipexol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 0,125 mg de di-hidrocloreto mono-hidratado de pramipexol equivalente a 0,088 mg de pramipexol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

30 comprimidos
100 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30 °C
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/97/050/001 – 30 comprimidos
EU/1/97/050/002 – 100 comprimidos

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

SIFROL 0,088 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

Blister

1. NOME DO MEDICAMENTO

SIFROL 0,088 mg comprimidos
pramipexol

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem

1. NOME DO MEDICAMENTO

SIFROL 0,18 mg comprimidos
pramipexol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 0,25 mg de di-hidrocloreto mono-hidratado de pramipexol equivalente a 0,18 mg de pramipexol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

30 comprimidos
100 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30 °C
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/97/050/003 – 30 comprimidos
EU/1/97/050/004 – 100 comprimidos

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

SIFROL 0,18 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

Blister

1. NOME DO MEDICAMENTO

SIFROL 0,18 mg comprimidos
pramipexol

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem

1. NOME DO MEDICAMENTO

SIFROL 0,35 mg comprimidos
pramipexol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 0,5 mg de di-hidrocloreto mono-hidratado de pramipexol equivalente a 0,35 mg de pramipexol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

30 comprimidos
100 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30 °C
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/97/050/011 – 30 comprimidos
EU/1/97/050/012 – 100 comprimidos

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

SIFROL 0,35 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

Blister

1. NOME DO MEDICAMENTO

SIFROL 0,35 mg comprimidos
pramipexol

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**Cartonagem****1. NOME DO MEDICAMENTO**

SIFROL 0,7 mg comprimidos
pramipexol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 1,0 mg de di-hidrocloreto mono-hidratado de pramipexol equivalente a 0,7 mg de pramipexol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

30 comprimidos
100 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30 °C
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/97/050/005 – 30 comprimidos
EU/1/97/050/006 – 100 comprimidos

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

SIFROL 0,7 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

Blister

1. NOME DO MEDICAMENTO

SIFROL 0,7 mg comprimidos
pramipexol

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem

1. NOME DO MEDICAMENTO

SIFROL 0,26 mg comprimidos de liberação prolongada
pramipexol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido de liberação prolongada contém 0,375 mg de di-hidrocloroto mono-hidratado de pramipexol equivalente a 0,26 mg de pramipexol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

10 comprimidos de liberação prolongada
30 comprimidos de liberação prolongada
100 comprimidos de liberação prolongada

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Uma vez por dia.
Engolir inteiro, sem mastigar, dividir ou esmagar.
Consulte o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/97/050/013 – 10 comprimidos de libertação prolongada
EU/1/97/050/014 – 30 comprimidos de libertação prolongada
EU/1/97/050/015 – 100 comprimidos de libertação prolongada

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

SIFROL 0,26 mg comprimidos de libertação prolongada

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

Blister

1. NOME DO MEDICAMENTO

SIFROL 0,26 mg comprimidos de liberação prolongada
pramipexol

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**Cartonagem****1. NOME DO MEDICAMENTO**

SIFROL 0,52 mg comprimidos de liberação prolongada
pramipexol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido de liberação prolongada contém 0,75 mg de di-hidrocloreto mono-hidratado de pramipexol equivalente a 0,52 mg de pramipexol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

10 comprimidos de liberação prolongada
30 comprimidos de liberação prolongada
100 comprimidos de liberação prolongada

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Uma vez por dia.
Engolir inteiro, sem mastigar, dividir ou esmagar.
Consulte o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/97/050/016 – 10 comprimidos de libertação prolongada
EU/1/97/050/017 – 30 comprimidos de libertação prolongada
EU/1/97/050/018 – 100 comprimidos de libertação prolongada

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

SIFROL 0,52 mg comprimidos de libertação prolongada

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

Blister

1. NOME DO MEDICAMENTO

SIFROL 0,52 mg comprimidos de liberação prolongada
pramipexol

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem

1. NOME DO MEDICAMENTO

SIFROL 1,05 mg comprimidos de liberação prolongada
pramipexol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido de liberação prolongada contém 1,5 mg de di-hidrocloreto mono-hidratado de pramipexol equivalente a 1,05 mg de pramipexol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

10 comprimidos de liberação prolongada
30 comprimidos de liberação prolongada
100 comprimidos de liberação prolongada

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Uma vez por dia.
Engolir inteiro, sem mastigar, dividir ou esmagar.
Consulte o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/97/050/019 – 10 comprimidos de libertação prolongada
EU/1/97/050/020 – 30 comprimidos de libertação prolongada
EU/1/97/050/021 – 100 comprimidos de libertação prolongada

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

SIFROL 1,05 mg comprimidos de libertação prolongada

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

Blister

1. NOME DO MEDICAMENTO

SIFROL 1,05 mg comprimidos de liberação prolongada
pramipexol

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**Cartonagem****1. NOME DO MEDICAMENTO**

SIFROL 1,57 mg comprimidos de liberação prolongada
pramipexol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido de liberação prolongada contém 2,25 mg de di-hidrocloreto mono-hidratado de pramipexol equivalente a 1,57 mg de pramipexol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

10 comprimidos de liberação prolongada
30 comprimidos de liberação prolongada
100 comprimidos de liberação prolongada

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Uma vez por dia.
Engolir inteiro, sem mastigar, dividir ou esmagar.
Consulte o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/97/050/028 – 10 comprimidos de libertação prolongada
EU/1/97/050/029 – 30 comprimidos de libertação prolongada
EU/1/97/050/030 – 100 comprimidos de libertação prolongada

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

SIFROL 1,57 mg comprimidos de libertação prolongada

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

Blister

1. NOME DO MEDICAMENTO

SIFROL 1,57 mg comprimidos de liberação prolongada
pramipexol

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**Cartonagem****1. NOME DO MEDICAMENTO**

SIFROL 2,1 mg comprimidos de liberação prolongada
pramipexol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido de liberação prolongada contém 3 mg de di-hidrocloreto mono-hidratado de pramipexol equivalente a 2,1 mg de pramipexol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

10 comprimidos de liberação prolongada
30 comprimidos de liberação prolongada
100 comprimidos de liberação prolongada

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Uma vez por dia.
Engolir inteiro, sem mastigar, dividir ou esmagar.
Consulte o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/97/050/022 – 10 comprimidos de libertação prolongada
EU/1/97/050/023 – 30 comprimidos de libertação prolongada
EU/1/97/050/024 – 100 comprimidos de libertação prolongada

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

SIFROL 2,1 mg comprimidos de libertação prolongada

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

Blister

1. NOME DO MEDICAMENTO

SIFROL 2,1 mg comprimidos de liberação prolongada
pramipexol

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**Cartonagem****1. NOME DO MEDICAMENTO**

SIFROL 2,62 mg comprimidos de liberação prolongada
pramipexol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido de liberação prolongada contém 3,75 mg de di-hidrocloroto mono-hidratado de pramipexol equivalente a 2,62 mg de pramipexol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

10 comprimidos de liberação prolongada
30 comprimidos de liberação prolongada
100 comprimidos de liberação prolongada

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Uma vez por dia.
Engolir inteiro, sem mastigar, dividir ou esmagar.
Consulte o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/97/050/031 – 10 comprimidos de libertação prolongada
EU/1/97/050/032 – 30 comprimidos de libertação prolongada
EU/1/97/050/033 – 100 comprimidos de libertação prolongada

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

SIFROL 2,62 mg comprimidos de libertação prolongada

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

Blister

1. NOME DO MEDICAMENTO

SIFROL 2,62 mg comprimidos de liberação prolongada
pramipexol

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem

1. NOME DO MEDICAMENTO

SIFROL 3,15 mg comprimidos de liberação prolongada
pramipexol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido de liberação prolongada contém 4,5 mg de di-hidrocloreto mono-hidratado de pramipexol equivalente a 3,15 mg de pramipexol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

10 comprimidos de liberação prolongada
30 comprimidos de liberação prolongada
100 comprimidos de liberação prolongada

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Uma vez por dia.
Engolir inteiro, sem mastigar, dividir ou esmagar.
Consulte o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/97/050/025 – 10 comprimidos de libertação prolongada
EU/1/97/050/026 – 30 comprimidos de libertação prolongada
EU/1/97/050/027 – 100 comprimidos de libertação prolongada

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

SIFROL 3,15 mg comprimidos de libertação prolongada

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

Blister

1. NOME DO MEDICAMENTO

SIFROL 3,15 mg comprimidos de liberação prolongada
pramipexol

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

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

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é SIFROL e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar SIFROL
3. Como tomar SIFROL
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar SIFROL
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é SIFROL e para que é utilizado

SIFROL contém a substância ativa pramipexol e pertence ao grupo de fármacos denominados agonistas dopamínicos que estimulam os recetores cerebrais dopamínicos. A estimulação dos recetores dopamínicos desencadeia impulsos nervosos no cérebro que ajudam a controlar os movimentos do corpo.

SIFROL é utilizado para:

- tratar os sintomas da doença de Parkinson em adultos. Este medicamento pode ser utilizado isoladamente ou em associação com a levodopa (outro medicamento para a doença de Parkinson).
- tratar os sintomas da Síndrome das Pernas Inquietas primária moderada a grave em adultos.

2. O que precisa de saber antes de tomar SIFROL

Não tome SIFROL

- se tem alergia ao pramipexol ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar SIFROL.

Informe o seu médico se tem (teve) ou se desenvolveu quaisquer situações clínicas ou sintomas, especialmente um dos seguintes:

- Doença renal.
- Alucinações (ver, ouvir ou sentir coisas que não existem). A maioria das alucinações é visual.
- Discinesias (p. ex., movimentos dos membros involuntários, anormais). Se sofre de doença de Parkinson avançada e também está a tomar levodopa, poderá desenvolver discinesias durante a titulação de SIFROL.
- Distonia (incapacidade de manter o corpo e o pescoço direitos e na vertical (distonia axial)). Pode verificar-se, em particular, flexão da cabeça e do pescoço para a frente (também

denominada anterocolo), inclinação da região lombar para a frente (também denominada camptocormia) ou inclinação lateral das costas (também denominada pleurotôno ou Síndrome de Pisa).

- Sonolência e ataques súbitos de sono.
- Psicoses (p. ex., comparável com os sintomas da esquizofrenia).
- Perturbações visuais. Deverá ser submetido regularmente a exames oftalmológicos durante o tratamento com SIFROL.
- Doença cardíaca grave ou doença dos vasos sanguíneos. A sua tensão arterial deverá ser medida regularmente, especialmente no início do tratamento. Pretende-se desta forma evitar hipotensão postural (uma diminuição da tensão arterial quando de pé).
- Síndrome de acréscimo das pernas inquietas. Se os seus sintomas começarem mais cedo do que o habitual ao início da noite (ou mesmo à tarde), são mais intensos ou envolvem áreas maiores dos membros afetados ou envolvem outros membros. O seu médico poderá reduzir a dose ou parar o tratamento.

Informe o seu médico se você, ou o seu familiar/prestador de cuidados, notar que está a desenvolver ânsias ou desejos de se comportar de maneiras que não são comuns em si e que não pode resistir ao apelo, impulso ou tentação de realizar certas atividades que o poderiam prejudicar a si ou aos outros. Estes são chamados distúrbios do controlo de impulsos e podem incluir comportamentos tais como o jogo viciante, ingestão excessiva de alimentos ou gasto excessivo de dinheiro, um desejo sexual anormalmente elevado ou uma preocupação relacionada com um aumento dos pensamentos ou sentimentos sexuais. O seu médico poderá ter de ajustar ou interromper a sua dose.

Informe o seu médico se você, ou o seu familiar/prestador de cuidados, notar que está a desenvolver mania (agitação, sensação de exaltação ou de sobre-excitação) ou delírio (diminuição do estado de consciência, confusão ou perda do sentido da realidade). O seu médico poderá ter de ajustar ou interromper a sua dose.

Informe o seu médico se tiver sintomas tais como depressão, apatia, ansiedade, fadiga, transpiração ou dor depois de parar ou reduzir o seu tratamento com SIFROL. Se os problemas persistirem durante mais de algumas semanas, o seu médico poderá ter de ajustar o seu tratamento.

Informe o seu médico se estiver a desenvolver uma incapacidade de manter o corpo e o pescoço direitos e na vertical (distonia axial). Nestes casos, o seu médico pode necessitar de ajustar ou alterar a sua medicação.

Crianças e adolescentes

Não se recomenda a utilização de SIFROL em crianças ou adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e SIFROL

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto inclui medicamentos, remédios à base de plantas, produtos ou suplementos alimentares que tenha obtido sem receita médica.

Deverá evitar tomar SIFROL juntamente com medicamentos antipsicóticos.

Tome precaução se estiver a tomar os seguintes medicamentos:

- cimetidina (para o tratamento do excesso de ácido do estômago e úlceras do estômago)
- amantadina (que pode ser utilizada no tratamento da doença de Parkinson)
- mexiletina (para tratar batimentos cardíacos irregulares, uma doença conhecida como arritmia ventricular)
- zidovudina (que pode ser utilizada no tratamento da síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), uma doença do sistema imunitário humano)
- cisplatina (para tratar vários tipos de cancro)
- quinina (que pode ser utilizada na prevenção de câibras noturnas, dolorosas, das pernas e no tratamento de um tipo de malária conhecido como malária falciparum (malária maligna))

- procainamida (para tratar o batimento irregular do coração)

Se estiver a tomar levodopa, recomenda-se que a dose deste medicamento seja reduzida quando iniciar o tratamento com SIFROL.

Tome precaução se estiver a tomar medicamentos para o acalmar (que tenham um efeito sedativo) ou se estiver a consumir álcool. Nestes casos, SIFROL pode afetar a sua capacidade para conduzir e utilizar máquinas.

SIFROL com alimentos, bebidas e álcool

Deverá tomar precaução enquanto consumir álcool durante o tratamento com SIFROL. SIFROL pode ser tomado com ou sem alimentos.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento. O seu médico irá discutir consigo se deverá continuar a tomar SIFROL.

Desconhecem-se os efeitos de SIFROL no feto. Como tal, não tome SIFROL se estiver grávida a menos que o seu médico lhe diga para o fazer.

SIFROL não deve ser utilizado durante o período de amamentação. SIFROL pode reduzir a produção de leite materno. Pode também passar para o leite materno e, desta forma, atingir o seu bebé. Se a utilização de SIFROL for inevitável, a amamentação deverá ser interrompida.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

SIFROL pode causar alucinações (ver, ouvir ou sentir coisas que não existem). Se for afetado, não conduza nem utilize máquinas.

SIFROL tem sido associado a sonolência e ataques súbitos de sono, particularmente em doentes com doença de Parkinson. Se observar estes efeitos indesejáveis, não conduza nem utilize máquinas. Deverá informar o seu médico se tal ocorrer.

3. Como tomar SIFROL

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas. O seu médico aconselhá-lo-á quanto à dose correta.

Pode tomar SIFROL com ou sem alimentos. Engula os comprimidos com água.

Doença de Parkinson

A dose diária terá de ser tomada dividida em três doses iguais.

Durante a primeira semana, a dose habitual é de um comprimido de SIFROL 0,088 mg três vezes por dia (equivalente a uma dose diária de 0,264 mg):

	1ª semana
Número de comprimidos	Um comprimido de SIFROL 0,088 mg três vezes por dia
Dose diária total (mg)	0,264

A dose diária será então aumentada com intervalos de 5-7 dias, como determinado pelo seu médico, até os sintomas estarem controlados (dose de manutenção).

	2ª semana	3ª semana
Número de comprimidos	Um comprimido de SIFROL 0,18 mg três vezes por dia OU Dois comprimidos de SIFROL 0,088 mg três vezes por dia	Um comprimido de SIFROL 0,35 mg três vezes por dia OU Dois comprimidos de SIFROL 0,18 mg três vezes por dia
Dose diária total (mg)	0,54	1,1

A dose de manutenção habitual é 1,1 mg por dia. Contudo, esta dose poderá ter de ser aumentada. Se necessário, o seu médico poderá aumentar a dose de comprimidos até um máximo de 3,3 mg de pramipexol por dia. Uma dose de manutenção mais baixa de três comprimidos de SIFROL 0,088 mg por dia também é possível.

	Dose de manutenção mais baixa	Dose de manutenção mais elevada
Número de comprimidos	Um comprimido de SIFROL 0,088 mg três vezes por dia	Um comprimido de SIFROL 0,7 mg e 1 comprimido de SIFROL 0,35 mg três vezes por dia
Dose diária total (mg)	0,264	3,15

Doentes com doença renal

Se sofrer de doença renal moderada a grave, o seu médico irá prescrever-lhe uma dose mais baixa. Neste caso, terá de tomar os comprimidos apenas uma ou duas vezes por dia. Se sofrer de doença renal moderada, a dose inicial habitual é de um comprimido de SIFROL 0,088 mg duas vezes por dia. Na doença renal grave, a dose inicial habitual é apenas de um comprimido de SIFROL 0,088 mg por dia.

Síndrome das Pernas Inquietas

A dose é geralmente tomada uma vez por dia, à noite, 2-3 horas antes de se deitar.

Durante a primeira semana, a dose habitual é de um comprimido de SIFROL 0,088 mg uma vez por dia (equivalente a 0,088 mg diários):

	1ª semana
Número de comprimidos	Um comprimido de SIFROL 0,088 mg
Dose diária total (mg)	0,088

A dose diária será então aumentada em intervalos de 4-7 dias, como determinado pelo seu médico, até os sintomas estarem controlados (dose de manutenção).

	2ª semana	3ª semana	4ª semana
Número de comprimidos	Um comprimido de SIFROL 0,18 mg OU Dois comprimidos de SIFROL 0,088 mg	Um comprimido de SIFROL 0,35 mg OU Dois comprimidos de SIFROL 0,18 mg OU Quatro comprimidos de SIFROL 0,088 mg	Um comprimido de SIFROL 0,35 mg e um comprimido de SIFROL 0,18 mg OU Três comprimidos de SIFROL 0,18 mg OU Seis comprimidos de SIFROL 0,088 mg
Dose diária total (mg)	0,18	0,35	0,54

A dose diária não deverá exceder os seis comprimidos de SIFROL 0,088 mg ou a dose de 0,54 mg (0,75 mg de pramipexol sal).

Se parar de tomar os comprimidos durante alguns dias e quiser recomeçar o tratamento, deverá iniciar novamente com a dose mais baixa. Poderá então aumentar a dose progressivamente, como fez da primeira vez. Aconselhe-se com o seu médico.

O seu médico irá rever o seu tratamento após três meses para decidir se deverá ou não continuar o tratamento.

Doentes com doença renal

Se sofrer de doença renal grave, SIFROL pode não ser um tratamento adequado para si.

Se tomar mais SIFROL do que deveria

Se tomou acidentalmente demasiados comprimidos,

- contacte o seu médico imediatamente ou dirija-se à urgência hospitalar mais próxima para aconselhamento.
- poderá ter vômitos, agitação, ou qualquer um dos efeitos indesejáveis descritos na secção 4 “Efeitos indesejáveis possíveis”.

Caso se tenha esquecido de tomar SIFROL

Não se preocupe. Simplesmente omita completamente a dose que se esqueceu de tomar e tome a próxima dose à hora correta.

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar SIFROL

Não pare de tomar SIFROL sem primeiro falar com o seu médico. Se tiver de suspender a toma deste medicamento, o seu médico irá reduzir a dose gradualmente. Este procedimento reduz o risco de agravamento dos sintomas.

Se sofre de doença de Parkinson não deverá interromper o tratamento com SIFROL abruptamente. A interrupção súbita pode levar ao desenvolvimento de uma afeção clínica conhecida como síndrome neuroléptica maligna, a qual poderá representar um risco maior para a saúde. Os sintomas incluem:

- acinesia (perda do movimento muscular)
- músculos rígidos
- febre
- tensão arterial instável
- taquicardia (frequência cardíaca aumentada)
- confusão
- depressão do nível de consciência (p. ex., coma)

Se parar ou reduzir SIFROL também poderá desenvolver uma afeção médica denominada síndrome de abstinência dos agonistas da dopamina. Os sintomas incluem depressão, apatia, ansiedade, fadiga, sudorese ou dor. Se tiver estes sintomas, deve contactar o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. A avaliação destes efeitos indesejáveis é baseada nas seguintes frequências:

Muito frequente:	pode afetar mais de 1 em cada 10 pessoas
Frequente:	pode afetar até 1 em 10 pessoas
Pouco frequente:	pode afetar até 1 em 100 pessoas
Raro:	pode afetar até 1 em 1000 pessoas
Muito raro:	pode afetar até 1 em 10 000 pessoas
Desconhecida:	A frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

Se sofre de doença de Parkinson, poderá ter os seguintes efeitos indesejáveis.

Muito frequente:

- Discinesia (p. ex., movimentos involuntários, anormais dos membros)
- Sonolência
- Tonturas
- Náuseas (sentir-se enjoado)

Frequente:

- Impulso para se comportar de forma pouco usual
- Alucinações (ver, ouvir ou sentir coisas que não existem)
- Confusão
- Cansaço (fadiga)
- Insónia
- Excesso de fluídos, geralmente nas pernas (edema periférico)
- Dor de cabeça
- Hipotensão (tensão arterial baixa)
- Sonhos invulgares
- Prisão de ventre
- Compromisso visual
- Vômitos
- Perda de peso, incluindo diminuição do apetite

Pouco frequente:

- Paranoia (p. ex., medo excessivo relativamente ao seu próprio bem estar)
- Ilusão
- Sonolência excessiva durante o dia e ataques súbitos de sono
- Amnésia (distúrbios de memória)
- Hipercinesia (movimentos aumentados e incapacidade de se manter quieto)
- Aumento de peso
- Reações alérgicas (p. ex., erupção na pele, comichão, hipersensibilidade)
- Desmaio
- Insuficiência cardíaca (problemas no coração que podem causar dificuldade em respirar ou inchaço nos tornozelos)*
- Secreção inapropriada da hormona antidiurética*
- Irrequietude
- Dispneia (dificuldade em respirar)
- Soluços
- Pneumonia (infecção dos pulmões)
- Incapacidade de resistir ao impulso, apelo ou tentação de realizar certas atividades que o poderiam prejudicar a si ou aos outros, que podem incluir:
 - Forte impulso para o jogo viciante, apesar de sérias consequências pessoais ou familiares.
 - Interesse sexual alterado ou aumentado e comportamentos de preocupação significativa em relação a si ou a outros, p. ex., um aumento do impulso sexual.

- Compras e gastos excessivos ou incontroláveis.
- Compulsão alimentar (comer grandes quantidades de alimentos num curto período de tempo) ou comer de forma compulsiva (comer mais alimentos do que o normal e mais do que necessita para satisfazer a sua fome) *
- Delírio (diminuição do estado de consciência, confusão, perda do sentido da realidade)

Raro:

- Mania (agitação, sensação de exaltação ou de sobre-excitação)
- Ereção espontânea do pénis

Desconhecido:

- Depois de parar ou reduzir o seu tratamento com SIFROL podem ocorrer: depressão, apatia, ansiedade, fadiga, transpiração ou dor (chamada síndrome de abstinência dos agonistas da dopamina ou SAAD).

Informe o seu médico se apresentar qualquer um destes comportamentos, ele irá avaliar formas de gerir ou reduzir os sintomas.

Não é possível fazer uma estimativa precisa da frequência para os efeitos indesejáveis marcados com *, uma vez que estes efeitos indesejáveis não foram observados em estudos clínicos que envolveram 2762 doentes tratados com pramipexol. A categoria de frequência é provavelmente não superior a “pouco frequente”.

Se sofre de Síndrome das Pernas Inquietas, poderá ter os seguintes efeitos indesejáveis:

Muito frequente:

- Náuseas (sentir-se enjoado)
- Sintomas que começam mais cedo do que o habitual, são mais intensos ou envolvem outros membros (síndrome de acréscimo das pernas inquietas).

Frequente:

- Alterações no padrão do sono, tais como dificuldade em adormecer (insónia) e sonolência
- Cansaço (fadiga)
- Dor de cabeça
- Sonhos invulgares
- Prisão de ventre
- Tonturas
- Vômitos

Pouco frequente:

- Impulso para se comportar de forma pouco usual*
- Insuficiência cardíaca (problemas no coração que podem causar dificuldade em respirar ou inchaço nos tornozelos)*
- Secreção inapropriada da hormona antidiurética*
- Discinesia (p. ex., movimentos involuntários, anormais dos membros)
- Hipercinesia (movimentos aumentados e incapacidade de se manter quieto)*
- Paranoia (p. ex., medo excessivo relativamente ao seu próprio bem estar)*
- Ilusão*
- Amnésia (distúrbios de memória)*
- Alucinações (ver, ouvir ou sentir coisas que não existem)
- Confusão
- Sonolência excessiva durante o dia e ataques súbitos de sono
- Aumento de peso
- Hipotensão (tensão arterial baixa)
- Excesso de fluídos, geralmente nas pernas (edema periférico)
- Reações alérgicas (p. ex., erupção na pele, comichão, hipersensibilidade)
- Desmaio

- Incapacidade de se manter quieto
- Compromisso visual
- Perda de peso, incluindo diminuição do apetite
- Dispneia (dificuldade em respirar)
- Soluços
- Pneumonia (infecção dos pulmões)*
- Incapacidade de resistir ao impulso, apelo ou tentação de realizar certas atividades que o poderiam prejudicar a si ou aos outros, que podem incluir:
 - Forte impulso para o jogo viciante, apesar de sérias consequências pessoais ou familiares.*
 - Interesse sexual alterado ou aumentado e comportamentos de preocupação significativa em relação a si ou a outros, p. ex., um aumento do impulso sexual.*
 - Compras e gastos excessivos ou incontroláveis.*
 - Compulsão alimentar (comer grandes quantidades de alimentos num curto período de tempo) ou comer de forma compulsiva (comer mais alimentos do que o normal e mais do que necessita para satisfazer a sua fome) *
- Mania (agitação, sensação de exaltação ou de sobre-excitação)*
- Delírio (diminuição do estado de consciência, confusão, perda do sentido da realidade)*

Raro:

- Ereção espontânea do pênis

Desconhecido:

- Depois de parar ou reduzir o seu tratamento com SIFROL podem ocorrer: depressão, apatia, ansiedade, fadiga, transpiração ou dor (chamada síndrome de abstinência dos agonistas da dopamina ou SAAD).

Informe o seu médico se apresentar qualquer um destes comportamentos, ele irá avaliar formas de gerir ou reduzir os sintomas.

Não é possível fazer uma estimativa precisa da frequência para os efeitos indesejáveis marcados com *, uma vez que estes efeitos indesejáveis não foram observados em estudos clínicos que envolveram 1395 doentes tratados com pramipexol. A categoria de frequência é provavelmente não superior a “pouco frequente”.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar SIFROL

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 30 °C.

Conservar na embalagem original para proteger os comprimidos da luz.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de SIFROL

A substância ativa é o pramipexol.

Cada comprimido contém 0,088 mg, 0,18 mg, 0,35 mg ou 0,7 mg de pramipexol equivalente a 0,125 mg, 0,25 mg, 0,5 mg ou 1 mg de di-hidrocloreto mono-hidratado de pramipexol, respectivamente.

Os outros componentes são manitol, amido de milho, sílica coloidal anidra, povidona K 25 e estearato de magnésio.

Qual o aspeto de SIFROL e conteúdo da embalagem

SIFROL 0,088 mg comprimidos são brancos, de forma redonda, com superfície plana e sem ranhura.

SIFROL 0,18 mg comprimidos e SIFROL 0,35 mg comprimidos são brancos, de forma oval e com superfície plana. Os comprimidos contêm uma ranhura em ambos os lados que permite a sua divisão.

SIFROL 0,7 mg comprimidos são brancos, de forma redonda e com superfície plana. Os comprimidos contêm uma ranhura em ambos os lados que permite a sua divisão.

Todos os comprimidos têm o símbolo da Boehringer Ingelheim gravado num dos lados e no outro têm os códigos P6, P7, P8 ou P9, representando as dosagens 0,088 mg, 0,18 mg, 0,35 mg e 0,7 mg, respectivamente.

Todas as dosagens de SIFROL estão disponíveis em fitas contentoras de blisters de alumínio com 10 comprimidos por fita contentora, em caixas de cartão com 3 ou 10 fitas contentoras de blisters de alumínio (30 ou 100 comprimidos). É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 – 61
59320 Ennigerloh
Alemanha

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fiókelepe
Tel: +36 1 229 89 00

Malta

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

Nederland

Boehringer Ingelheim B.V.
Tel: +31 (0) 800 22 55889

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Slovenská republika

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

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

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é SIFROL e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar SIFROL
3. Como tomar SIFROL
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar SIFROL
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é SIFROL e para que é utilizado

SIFROL contém a substância ativa pramipexol e pertence ao grupo de fármacos denominados agonistas dopamínicos que estimulam os recetores cerebrais dopamínicos. A estimulação dos recetores dopamínicos desencadeia impulsos nervosos no cérebro que ajudam a controlar os movimentos do corpo.

SIFROL é utilizado para

- tratar os sintomas da doença de Parkinson em adultos. Este medicamento pode ser utilizado isoladamente ou em associação com a levodopa (outro medicamento para a doença de Parkinson).

2. O que precisa de saber antes de tomar SIFROL

Não tome SIFROL

- se tem alergia ao pramipexol ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar SIFROL.

Informe o seu médico se tem (teve) ou se desenvolveu quaisquer situações clínicas ou sintomas, especialmente um dos seguintes:

- Doença renal
- Alucinações (ver, ouvir ou sentir coisas que não existem). A maioria das alucinações é visual.
- Discinesias (p. ex., movimentos dos membros involuntários, anormais). Se sofre de doença de Parkinson avançada e também está a tomar levodopa, poderá desenvolver discinesias durante a titulação de SIFROL.

- Distonia (incapacidade de manter o corpo e o pescoço direitos e na vertical (distonia axial)). Pode verificar-se, em particular, flexão da cabeça e do pescoço para a frente (também denominada anterocolo), inclinação da região lombar para a frente (também denominada camptocormia) ou inclinação lateral das costas (também denominada pleurotótono ou Síndrome de Pisa).
- Sonolência e ataques súbitos de sono
- Psicoses (p. ex., comparável com os sintomas da esquizofrenia)
- Perturbações visuais. Deverá ser submetido regularmente a exames oftalmológicos durante o tratamento com SIFROL.
- Doença cardíaca grave ou doença dos vasos sanguíneos. A sua tensão arterial deverá ser medida regularmente, especialmente no início do tratamento. Pretende-se desta forma evitar hipotensão postural (uma diminuição da tensão arterial quando de pé).

Informe o seu médico se você, ou o seu familiar/prestador de cuidados notar que está a desenvolver ânsias ou desejos de se comportar de maneiras que não são comuns em si e que não pode resistir ao apelo, impulso ou tentação de realizar certas atividades que o poderiam prejudicar a si ou aos outros. Estes são chamados distúrbios do controlo de impulsos e podem incluir comportamentos tais como o jogo viciante, ingestão excessiva de alimentos ou gasto excessivo de dinheiro, um desejo sexual anormalmente elevado ou uma preocupação relacionada com um aumento dos pensamentos ou sentimentos sexuais. O seu médico poderá ter de interromper ou ajustar a sua dose.

Informe o seu médico se você, ou o seu familiar/prestador de cuidados notar que está a desenvolver mania (agitação, sensação de exaltação ou de sobre-excitação) ou delírio (diminuição do estado de consciência, confusão, perda do sentido da realidade). O seu médico poderá ter de ajustar ou interromper a sua dose.

Informe o seu médico se tiver sintomas tais como depressão, apatia, ansiedade, fadiga, transpiração ou dor depois de parar ou reduzir o seu tratamento com SIFROL. Se os problemas persistirem durante mais de algumas semanas, o seu médico poderá ter de ajustar o seu tratamento.

Informe o seu médico se estiver a desenvolver uma incapacidade de manter o corpo e o pescoço direitos e na vertical (distonia axial). Nestes casos, o seu médico pode necessitar de ajustar ou alterar a sua medicação.

SIFROL comprimidos de libertação prolongada é um comprimido especialmente concebido, a partir do qual a substância ativa se liberta gradualmente assim que o comprimido é ingerido. Partes dos comprimidos podem passar ocasionalmente para as fezes e serem observadas nas mesmas, podendo mesmo parecer os comprimidos inteiros. Informe o seu médico se encontrar pedaços de comprimido nas suas fezes.

Crianças e adolescentes

Não se recomenda a utilização de SIFROL em crianças ou adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e SIFROL

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto inclui medicamentos, remédios à base de plantas, produtos ou suplementos alimentares que tenha obtido sem receita médica.

Deverá evitar tomar SIFROL juntamente com medicamentos antipsicóticos.

Tome precaução se estiver a tomar os seguintes medicamentos:

- cimetidina (para o tratamento do excesso de ácido do estômago e úlceras do estômago)
- amantadina (que pode ser utilizada no tratamento da doença de Parkinson)
- mexiletina (para tratar batimentos cardíacos irregulares, uma doença conhecida como arritmia ventricular)

- zidovudina (que pode ser utilizada no tratamento da síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), uma doença do sistema imunitário humano)
- cisplatina (para tratar vários tipos de cancro)
- quinina (que pode ser utilizada na prevenção de câibras noturnas dolorosas das pernas e no tratamento de um tipo de malária conhecido como malária falciparum (malária maligna))
- procainamida (para tratar o batimento irregular do coração)

Se estiver a tomar levodopa, recomenda-se que a dose deste medicamento seja reduzida quando iniciar o tratamento com SIFROL.

Tome precaução se estiver a tomar medicamentos para o acalmar (que tenham um efeito sedativo) ou se estiver a consumir álcool. Nestes casos, SIFROL pode afetar a sua capacidade para conduzir e utilizar máquinas.

SIFROL com alimentos, bebidas e álcool

Deverá tomar precaução enquanto consumir álcool durante o tratamento com SIFROL. SIFROL pode ser tomado com ou sem alimentos.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento. O seu médico irá discutir consigo se deverá continuar a tomar SIFROL.

Desconhecem-se os efeitos de SIFROL no feto. Como tal, não tome SIFROL se estiver grávida a menos que o seu médico lhe diga para o fazer.

SIFROL não deve ser utilizado durante o período de amamentação. SIFROL pode reduzir a produção de leite materno. Pode também passar para o leite materno e, desta forma, atingir o seu bebé. Se a utilização de SIFROL for inevitável, a amamentação deverá ser interrompida.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

SIFROL pode causar alucinações (ver, ouvir ou sentir coisas que não existem). Se for afetado, não conduza nem utilize máquinas.

SIFROL tem sido associado a sonolência e ataques súbitos de sono, particularmente em doentes com a doença de Parkinson. Se observar estes efeitos indesejáveis, não conduza nem utilize máquinas. Deverá informar o seu médico se tal ocorrer.

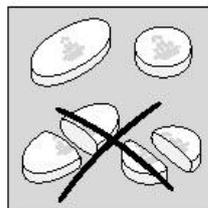
3. Como tomar SIFROL

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas. O seu médico aconselhá-lo-á quanto à dose correta.

Tome SIFROL comprimidos de libertação prolongada uma vez por dia, todos os dias, aproximadamente à mesma hora.

Pode tomar SIFROL com ou sem alimentos. Engula os comprimidos inteiros com água.

Não mastigar, dividir ou esmagar os comprimidos de libertação prolongada. Ao fazê-lo pode correr o risco de uma sobredosagem porque o medicamento pode libertar-se no seu organismo muito mais rapidamente.



Durante a primeira semana a dose diária usual é de 0,26 mg de pramipexol. A dose será aumentada em cada 5-7 dias, como determinado pelo seu médico, até os sintomas estarem controlados (dose de manutenção).

Esquema posológico ascendente de SIFROL comprimidos de libertação prolongada		
Semana	Dose diária	Número de comprimidos
1	0,26	1 comprimido de libertação prolongada de SIFROL 0,26 mg
2	0,52	1 comprimido de libertação prolongada de SIFROL 0,52 mg OU 2 comprimidos de libertação prolongada de SIFROL 0,26 mg
3	1,05	1 comprimido de libertação prolongada de SIFROL 1,05 mg OU 2 comprimidos de libertação prolongada de SIFROL 0,52 mg OU 4 comprimidos de libertação prolongada de SIFROL 0,26 mg

A dose de manutenção habitual é de 1,05 mg por dia. No entanto, a sua dose poderá ter de ser aumentada posteriormente. Se necessário, o seu médico poderá aumentar a dose até um máximo de 3,15 mg de pramipexol por dia. Uma dose de manutenção mais baixa de um comprimido de libertação prolongada de SIFROL 0,26 mg também é possível.

Doentes com doença renal

Se tiver doença renal, o seu médico poderá aconselhá-lo a tomar a dose inicial habitual de um comprimido de libertação prolongada de 0,26 mg, em dias alternados, durante a primeira semana. Posteriormente, o seu médico poderá aumentar a dose para um comprimido de libertação prolongada de 0,26 mg todos os dias. Se for necessário um aumento posterior da dose, o seu médico poderá fazer o ajuste em incrementos de 0,26 mg de pramipexol.

Se tiver problemas graves nos rins, o seu médico poderá ter de o mudar para outro medicamento contendo pramipexol. Se durante o tratamento os seus problemas nos rins piorarem, deve contactar o seu médico assim que possível.

Se estava a tomar SIFROL comprimidos (de libertação imediata)

O seu médico baseará a sua dose de SIFROL comprimidos de libertação prolongada na dose de SIFROL comprimidos (de libertação imediata).

No dia anterior à troca, tome SIFROL comprimidos (de libertação imediata) normalmente. Depois tome SIFROL comprimidos de libertação prolongada na manhã seguinte e não tome mais SIFROL comprimidos (de libertação imediata).

Se tomar mais SIFROL do que deveria

Se tomou acidentalmente demasiados comprimidos,

- contacte o seu médico imediatamente ou dirija-se à urgência hospitalar mais próxima para aconselhamento.
- poderá ter vômitos, agitação, ou qualquer um dos efeitos indesejáveis descritos na secção 4 “Efeitos indesejáveis possíveis”.

Caso se tenha esquecido de tomar SIFROL

Se se esquecer de tomar uma dose de SIFROL, mas lembrar-se até 12 horas após a hora habitual, tome imediatamente o seu comprimido e depois tome a dose seguinte à hora habitual.

Se se esquecer por mais de 12 horas, tome apenas a dose seguinte à hora habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar SIFROL

Não pare de tomar SIFROL sem primeiro falar com o seu médico. Se tiver de suspender a toma deste medicamento, o seu médico irá reduzir a dose gradualmente. Este procedimento reduz o risco de agravamento dos sintomas.

Se sofre de doença de Parkinson não deverá interromper o tratamento com SIFROL abruptamente. A interrupção súbita pode levar ao desenvolvimento de uma afeção clínica conhecida como síndrome neuroléptica maligna, a qual poderá representar um risco maior para a saúde. Os sintomas incluem:

- acinesia (perda do movimento muscular)
- músculos rígidos
- febre
- tensão arterial instável
- taquicardia (frequência cardíaca aumentada)
- confusão
- depressão do nível de consciência (p. ex., coma)

Se parar ou reduzir SIFROL também poderá desenvolver uma afeção médica denominada síndrome de abstinência dos agonistas da dopamina. Os sintomas incluem depressão, apatia, ansiedade, fadiga, sudorese ou dor. Se tiver estes sintomas, deve contactar o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. A avaliação destes efeitos indesejáveis é baseada nas seguintes frequências:

Muito frequente:	pode afetar mais de 1 em cada 10 pessoas
Frequente:	pode afetar até 1 em 10 pessoas
Pouco frequente:	pode afetar até 1 em 100 pessoas
Raro:	pode afetar até 1 em 1000 pessoas
Muito raro:	pode afetar até 1 em 10 000 pessoas
Desconhecido:	A frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

Poderá ter os seguintes efeitos indesejáveis.

Muito frequente:

- Discinesia (p. ex., movimentos involuntários, anormais dos membros)
- Sonolência
- Tonturas
- Náuseas (sentir-se enjoado)

Frequente:

- Impulso para se comportar de forma pouco usual
- Alucinações (ver, ouvir ou sentir coisas que não existem)
- Confusão
- Cansaço (fadiga)
- Insónia

- Excesso de fluídos, geralmente nas pernas (edema periférico)
- Dor de cabeça
- Hipotensão (tensão arterial baixa)
- Sonhos invulgares
- Prisão de ventre
- Compromisso visual
- Vômitos
- Perda de peso, incluindo diminuição do apetite

Pouco frequente:

- Paranoia (p. ex., medo excessivo relativamente ao seu próprio bem estar)
- Ilusão
- Sonolência excessiva durante o dia e ataques súbitos de sono
- Amnésia (distúrbios de memória)
- Hiperkinesia (movimentos aumentados e incapacidade de se manter quieto)
- Aumento de peso
- Reações alérgicas (p. ex., erupção na pele, comichão, hipersensibilidade)
- Desmaio
- Insuficiência cardíaca (problemas no coração que podem causar dificuldade em respirar ou inchaço nos tornozelos)*
- Secreção inapropriada da hormona antidiurética*
- Irrequietude
- Dispneia (dificuldade em respirar)
- Soluços
- Pneumonia (infecção dos pulmões)
- Incapacidade de resistir ao impulso, apelo ou tentação de realizar certas atividades que o poderiam prejudicar a si ou aos outros, que podem incluir:
 - Forte impulso para o jogo viciante, apesar de sérias consequências pessoais ou familiares.
 - Interesse sexual alterado ou aumentado e comportamentos de preocupação significativa em relação a si ou a outros, p. ex., um aumento do impulso sexual.
 - Compras e gastos excessivos ou incontroláveis.
 - Compulsão alimentar (comer grandes quantidades de alimentos num curto período de tempo) ou comer de forma compulsiva (comer mais alimentos do que o normal e mais do que necessita para satisfazer a sua fome) *
- Delírio (diminuição do estado de consciência, confusão, perda do sentido da realidade)

Raro:

- Mania (agitação, sensação de exaltação ou de sobre-excitação)
- Ereção espontânea do pénis

Desconhecido:

- Depois de parar ou reduzir o seu tratamento com SIFROL podem ocorrer: depressão, apatia, ansiedade, fadiga, transpiração ou dor (chamada síndrome de abstinência dos agonistas da dopamina ou SAAD).

Informe o seu médico se apresentar qualquer um destes comportamentos, ele irá avaliar formas de gerir ou reduzir os sintomas.

Não é possível fazer uma estimativa precisa da frequência para os efeitos indesejáveis marcados com *, uma vez que estes efeitos indesejáveis não foram observados em estudos clínicos que envolveram 2762 doentes tratados com pramipexol. A categoria de frequência é provavelmente não superior a “pouco frequente”.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar

efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar SIFROL

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.
O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de SIFROL

A substância ativa é o pramipexol.

Cada comprimido contém 0,26 mg, 0,52 mg, 1,05 mg, 1,57 mg, 2,1 mg, 2,62 mg ou 3,15 mg de pramipexol equivalente a 0,375 mg, 0,75 mg, 1,5 mg, 2,25 mg, 3 mg, 3,75 mg ou 4,5 mg de di-hidrocloroto mono-hidratado de pramipexol, respetivamente.

Os outros componentes são hipromelose 2208, amido de milho, carbomero 941, sílica coloidal anidra e estearato de magnésio.

Qual o aspeto de SIFROL e conteúdo da embalagem

Os comprimidos de libertação prolongada de 0,26 mg e 0,52 mg são brancos a esbranquiçados, redondos e têm arestas em bisel.

Os comprimidos de libertação prolongada de 1,05 mg, 1,57 mg, 2,1 mg, 2,62 mg e 3,15 mg são brancos a esbranquiçados e têm forma oval.

Todos os comprimidos têm o símbolo da companhia Boehringer Ingelheim numa das faces e os códigos P1, P2, P3, P12, P4, P13 ou P5 na outra face, representando as dosagens de 0,26 mg, 0,52 mg, 1,05 mg, 1,57 mg, 2,1 mg, 2,62 mg e 3,15 mg, respetivamente.

Todas as dosagens de SIFROL estão disponíveis em fitas contedoras de blisters de alumínio com 10 comprimidos por fita contedora, em caixas de cartão com 1, 3 ou 10 fitas contedoras de blisters de alumínio (10, 30 ou 100 comprimidos de libertação prolongada). É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 – 61
59320 Ennigerloh
Alemanha

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fiókelepe
Tel: +36 1 229 89 00

Malta

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

Nederland

Boehringer Ingelheim B.V.
Tel: +31 (0) 800 22 55889

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.