

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

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

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

SIFROL 0,088 mg comprimate

Fiecare comprimat conține diclorhidrat de pramipexol monohidrat 0,125 mg, echivalent cu pramipexol 0,088 mg.

SIFROL 0,18 mg comprimate

Fiecare comprimat conține diclorhidrat de pramipexol monohidrat 0,25 mg, echivalent cu pramipexol 0,18 mg.

SIFROL 0,35 mg comprimate

Fiecare comprimat conține diclorhidrat de pramipexol monohidrat 0,5 mg, echivalent cu pramipexol 0,35 mg.

SIFROL 0,7 mg comprimate

Fiecare comprimat conține diclorhidrat de pramipexol monohidrat 1,0 mg, echivalent cu pramipexol 0,7 mg.

Notă:

Dozele de pramipexol menționate în literatura de specialitate se referă la sarea de pramipexol. De aceea, dozele vor fi exprimate atât ca pramipexol bază liberă, cât și ca sare (între paranteze).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

SIFROL 0,088 mg comprimate

Comprimatele sunt albe, plate, rotunde și sunt marcate cu un cod (pe o parte codul P6 și pe cealaltă parte sigla companiei Boehringer Ingelheim).

SIFROL 0,18 mg comprimate

Comprimatele sunt albe, plate, de formă ovală, cu linie mediană pe ambele părți și sunt marcate cu un cod (pe o parte codul P7 și pe cealaltă parte sigla companiei Boehringer Ingelheim).

Comprimatele pot fi divizate în doze egale.

SIFROL 0,35 mg comprimate

Comprimatele sunt albe, plate, de formă ovală, cu linie mediană pe ambele părți și sunt marcate cu un cod (pe o parte codul P8 și pe cealaltă parte sigla companiei Boehringer Ingelheim).

Comprimatele pot fi divizate în doze egale.

SIFROL 0,7 mg comprimate

Comprimatele sunt albe, plate, de formă rotundă, cu linie mediană pe ambele părți și sunt marcate cu un cod (pe o parte codul P9 și pe cealaltă parte sigla companiei Boehringer Ingelheim). Comprimatele pot fi divizate în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

SIFROL este indicat la adulți pentru tratamentul semnelor și simptomelor formei idiopatice a bolii Parkinson, singur (fără levodopa) sau în asociere cu levodopa, de exemplu pe tot parcursul bolii, până în stadiile avansate, când levodopa își pierde eficacitatea sau când eficacitatea sa nu persistă și devine fluctuantă (la finalul perioadei de administrare a dozei sau fluctuații de tip „on-off”).

SIFROL este indicat la adulți pentru tratamentul simptomatic al sindromului picioarelor neliniștite de natură idiopatică, moderat până la sever, în doze de până la 0,54 mg bază (0,75 mg sare) (vezi pct. 4.2.).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Boala Parkinson

Doza zilnică se administrează divizată în prize egale de trei ori pe zi.

Inițierea tratamentului

Dozele trebuie crescute treptat, începând de la o doză inițială zilnică de 0,264 mg bază (0,375 mg sare) care se mărește apoi la intervale de 5-7 zile. Dacă nu apar reacții adverse intolerabile, doza se crește treptat până se ajunge la efectul terapeutic maxim.

Schema de creștere a dozelor de SIFROL				
Săptămâna	Doza (mg bază)	Doza zilnică totală (mg bază)	Doza (mg sare)	Doza zilnică totală (mg sare)
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

Dacă doza trebuie mărită în continuare, doza zilnică trebuie crescută cu câte 0,54 mg bază (0,75 mg sare) pe săptămână, până la doza maximă de 3,3 mg bază (4,5 mg sare) pe zi.

Totuși, trebuie menționat că incidența somnolenței crește la doze mai mari de 1,1 mg bază (1,5 mg de sare) pe zi (vezi pct. 4.8).

Tratamentul de întreținere

Doza individuală de pramipexol trebuie să fie cuprinsă între 0,264 mg bază (0,375 mg sare) și un maximum de 3,3 mg bază (4,5 mg sare) pe zi. În cadrul unor studii-pivot care au urmărit creșterea dozelor, eficacitatea tratamentului a fost înregistrată începând de la doza de 1,1 mg bază (1,5 mg sare) pe zi. Ajustări ulterioare ale dozajului trebuie făcute în funcție de răspunsul clinic și de apariția reacțiilor adverse. În cadrul studiilor clinice, aproximativ 5% din pacienți au fost tratați cu doze sub 1,1 mg bază (1,5 mg sare). În stadiile avansate ale bolii Parkinson, doze zilnice de pramipexol mai mari de 1,1 mg bază (1,5 mg sare) pot fi utile pacienților la care se intenționează reducerea dozei de levodopa. Se recomandă ca dozele de levodopa să fie reduse, atât pe durata creșterii dozei, cât și a tratamentului de întreținere cu SIFROL, în funcție de răspunsul clinic al fiecărui pacient (vezi pct. 4.5).

Înteruperea tratamentului

Înteruperea bruscă a tratamentului cu medicamente dopaminergice poate duce la apariția sindromului neuroleptic malign sau a sindromului de sevraj la întreruperea administrării agonistului dopaminei. Tratamentul cu pramipexol trebuie redus în mod treptat, cu câte 0,54 mg bază (0,75 mg sare) pe zi, până când doza zilnică ajunge la 0,54 mg bază (0,75 mg sare). Apoi, doza trebuie redusă cu câte 0,264 mg bază (0,375 mg sare) pe zi (vezi pct. 4.4). Totuși, sindromul de sevraj la întreruperea administrării agonistului dopaminei poate să apară în timpul reducerii treptate a dozei și poate fi necesară o creștere temporară a dozei înainte de reluarea reducerii treptate a dozei (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală

Eliminarea pramipexolului este dependentă de funcția renală. Pentru inițierea tratamentului, se recomandă următoarea schemă terapeutică:

Pacienții cu un clearance al creatininei peste 50 ml/minut nu necesită reducerea dozei zilnice sau a frecvenței administrării.

La pacienții cu clearance al creatininei între 20 și 50 ml/minut, doza zilnică inițială de SIFROL trebuie divizată în două prize, începând cu 0,088 mg bază (0,125 mg sare) de două ori pe zi (0,176 mg bază/0,25 mg sare pe zi). Nu trebuie depășită o doză zilnică maximă de 1,57 mg pramipexol bază (2,25 mg sare).

La pacienții cu clearance al creatininei sub 20 ml/minut, doza zilnică de SIFROL se administrează în priză unică, începând cu 0,088 mg bază (0,125 mg sare) pe zi. Nu trebuie depășită o doză zilnică maximă de 1,1 mg pramipexol bază (1,5 mg sare).

Dacă funcția renală se alterează pe parcursul tratamentului de întreținere, doza zilnică de SIFROL trebuie redusă cu același procentaj cu cel cu care scade clearance-ul creatininei, de exemplu, dacă clearance-ul creatininei scade cu 30%, atunci doza zilnică de SIFROL trebuie redusă cu 30%. Dacă clearance-ul creatininei este cuprins între 20 și 50 ml/minut, doza zilnică poate fi divizată în două prize, iar dacă clearance-ul creatininei este sub 20 ml/minut, sub formă de doză zilnică unică.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ajustarea dozei probabil nu este necesară, deoarece aproximativ 90% din substanța activă absorbită este excretată pe cale renală. Totuși, influența insuficienței hepatice asupra farmacocineticii SIFROL nu a fost investigată.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea SIFROL la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. SIFROL nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți în indicația Boala Parkinson.

Sindromul picioarelor neliniștite

Doza inițială recomandată de SIFROL este de 0,088 mg bază (0,125 mg sare) administrată o dată pe zi cu 2-3 ore înainte de culcare. Pentru pacienții care necesită o atenuare simptomatică suplimentară, doza poate fi crescută la fiecare 4-7 zile până la maximum de 0,54 mg bază (0,75 mg sare) pe zi (conform tabelului de mai jos). Trebuie să se utilizeze cea mai mică doză eficientă (vezi pct. 4.4 *Exacerbarea sindromului picioarelor neliniștite*).

Schema de creștere a dozelor de SIFROL		
Faza de creștere	O dată pe zi seara (mg bază)	O dată pe zi seara (mg sare)
1	0,088	0,125
2*	0,18	0,25
3*	0,35	0,50
4*	0,54	0,75
* la nevoie		

Se va evalua răspunsul pacienților după 3 luni de tratament și se va reconsidera necesitatea continuării tratamentului. Dacă tratamentul este întrerupt mai mult de câteva zile acesta trebuie re-inițiat prin creșterea dozei așa cum este menționat mai sus.

Întreruperea tratamentului

Deoarece doza zilnică pentru tratamentul sindromului picioarelor neliniștite nu va depăși 0,54 mg bază (0,75 mg sare), administrarea SIFROL poate fi întreruptă fără scăderea dozei. Într-un studiu clinic placebo controlat cu durată de 26 săptămâni, revenirea simptomelor sindromului picioarelor neliniștite (creșterea gradului de severitate al simptomelor prin comparație cu valorile inițiale) a fost observată la 10% dintre pacienți (14 din 135) după întreruperea bruscă a tratamentului. Acest efect a fost observat similar, indiferent de doză.

Insuficiență renală

Eliminarea pramipexolului este dependentă de funcția renală. Pacienții cu un clearance al creatininei peste 20 ml/minut nu necesită reducerea dozei zilnice.

Utilizarea SIFROL la pacienții hemodializați sau la pacienții cu insuficiență renală severă nu a fost studiată.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ajustarea dozei nu este necesară, deoarece aproximativ 90% din substanța activă absorbită este excretată pe cale renală.

Copii și adolescenți

SIFROL nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți sub vârsta de 18 ani din cauza lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea.

Sindromul Tourette

Copii și adolescenți

SIFROL nu este recomandat pentru administrare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, deoarece siguranța și eficacitatea SIFROL la acest grup nu au fost stabilite. SIFROL nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu sindrom Tourette, deoarece raportul beneficiu-risc este negativ pentru această afecțiune (vezi pct. 5.1).

Mod de administrare

Comprimatele se administrează oral, înghițite cu apă, și pot fi luate cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

La pacienții cu boală Parkinson și insuficiență renală se recomandă reducerea dozei de SIFROL, așa cum este prezentat la pct. 4.2.

Halucinații

Halucinațiile sunt cunoscute ca reacție adversă la tratamentul cu agonști dopaminergici și levodopa. Pacienții trebuie avertizați asupra posibilității apariției halucinațiilor (mai ales vizuale).

Dischinezie

În stadiile avansate ale bolii Parkinson, în timpul creșterii inițiale a dozei de SIFROL administrat în asociere cu levodopa, poate apărea dischinezie. În această situație, doza de levodopa trebuie redusă.

Distonie

În urma inițierii tratamentului cu pramipexol sau a creșterii treptate a dozei, la pacienții cu boala Parkinson s-a raportat ocazional distonie axială, inclusiv antecolis, camptocormie și pleurotonus (sindrom Pisa). Cu toate că distonia poate fi un simptom al bolii Parkinson, la acești pacienți simptomele s-au îmbunătățit după reducerea dozei sau după oprirea tratamentului cu pramipexol. În cazul apariției distoniei, trebuie să se reevalueze schema terapeutică cu medicamente dopaminergice și să se ia în considerare ajustarea dozei de pramipexol.

Episoade de somn cu instalare bruscă și somnolență

Pramipexolul a fost asociat cu somnolență și episoade de somn cu instalare bruscă, mai ales la pacienții cu boală Parkinson. Instalarea bruscă a somnului în timpul activităților zilnice, în unele cazuri fără a fi conștient sau fără semne de avertizare, a fost raportată mai puțin frecvent. Pacienții trebuie informați asupra acestui fapt și avertizați să manifeste prudență atunci când conduc vehicule sau lucrează cu utilaje în timpul tratamentului cu SIFROL. Pacienții care au manifestat somnolență și/sau episoade de somn cu instalare bruscă trebuie să evite conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor. În plus, trebuie avută în vedere micșorarea dozei sau întreruperea tratamentului. Din cauza posibilelor efecte aditive, se recomandă prudență în cazul în care pacienții sunt tratați concomitent cu alte medicamente sedative sau consumă băuturi alcoolice în timpul tratamentului cu pramipexol (vezi pct. 4.5, 4.7 și 4.8).

Tulburări ale controlului impulsurilor

Pacienții trebuie monitorizați regulat pentru a observa instalarea tulburărilor de control al impulsurilor. Pacienții și persoanele care îi au în îngrijire trebuie să fie conștienți de faptul că pot să apară alte simptome ale tulburărilor de control al impulsurilor comportamentale inclusiv dependența patologică de jocurile de noroc, creșterea libidoului, hipersexualitatea, obsesia cumpărăturilor și creșterea necontrolată a apetitului alimentar, ce au fost raportate la pacienții tratați cu agonști dopaminergici, inclusiv SIFROL. Trebuie luată în considerare micșorarea dozei/întreruperea tratamentului prin reducerea progresivă a dozei dacă se instalează astfel de simptome.

Episoade maniacale și delir

Pacienții trebuie monitorizați regulat pentru a observa instalarea episoadelor maniacale și a delirului. Pacienții și persoanele care îi au în îngrijire trebuie să fie conștienți că pacienții tratați cu pramipexol pot manifesta episoade maniacale și delir. Trebuie luată în considerare micșorarea dozei/întreruperea tratamentului prin reducerea progresivă a dozei dacă se instalează astfel de simptome.

Pacienți cu tulburări psihotice

Pacienții cu tulburări psihotice trebuie tratați cu agonști dopaminergici numai dacă beneficiile anticipate sunt mai mari decât riscurile potențiale. Trebuie evitată administrarea concomitentă de medicamente antipsihotice și pramipexol (vezi pct. 4.5).

Consult oftalmologic periodic

Se recomandă consult oftalmologic la intervale regulate sau dacă apar tulburări de vedere.

Boli cardiovasculare severe

În cazul existenței bolilor cardiovasculare severe, se recomandă prudență. Se recomandă monitorizarea tensiunii arteriale, mai ales la debutul tratamentului, din cauza riscului general de hipotensiune arterială ortostatică asociat terapiei dopaminergice.

Sindrom neuroleptic malign

Simptome caracteristice sindromului neuroleptic malign au fost raportate în asociere cu întreruperea bruscă a tratamentului cu medicamente dopaminergice (vezi pct. 4.2).

Sindrom de sevraj la oprirea administrării agonistului dopaminei (DAWS)

DAWS a fost raportat la agoniștii dopaminei, inclusiv pramipexol (vezi pct. 4.8). Pentru întreruperea tratamentului la pacienții cu boala Parkinson, doza de pramipexol trebuie redusă treptat (vezi pct. 4.2). Date limitate sugerează că pacienții cu tulburări ale controlului impulsurilor și cei cărora li se administrează o doză zilnică crescută și/sau doze cumulative crescute de agoniști ai dopaminei pot prezenta un risc mai mare de apariție a DAWS. Simptomele de sevraj pot include apatie, anxietate, depresie, oboseală, transpirație și durere și nu răspund la levodopa. Înainte de reducerea treptată a dozei și întreruperea administrării de pramipexol, pacienții trebuie informați în privința posibilelor simptome de sevraj. Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape în timpul reducerii treptate a dozei și opririi administrării. În caz de simptome de sevraj severe și/sau persistente, poate fi avută în vedere readministrarea temporară de pramipexol la cea mai mică doză eficientă.

Exacerbarea sindromului picioarelor neliniștite

Tratamentul cu pramipexol al sindromului picioarelor neliniștite poate duce la exacerbarea acestuia. Exacerbarea se referă la declanșarea simptomelor seara mai devreme (sau chiar după amiaza), la accentuarea simptomelor, precum și la extinderea simptomelor spre alte extremități. Riscul de exacerbare poate crește cu cât doza este mai mare. Înainte de tratament, pacienții trebuie informați că poate surveni exacerbarea și trebuie să li se recomande să se adreseze medicului curant dacă manifestă simptome de exacerbare. Dacă se suspicionează o exacerbare, trebuie avută în vedere ajustarea dozei până la cea mai mică doză eficientă sau oprirea administrării de pramipexol (vezi pct. 4.2 și 4.8).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Legare de proteinele plasmatice

La om, pramipexolul se leagă de proteinele plasmatice într-o proporție foarte mică (< 20%), metabolizarea fiind redusă. De aceea, sunt improbabile interacțiuni cu alte medicamente care afectează legarea de proteinele plasmatice sau eliminarea prin metabolizare. Deoarece anticolinergicele sunt eliminate mai ales prin metabolizare, posibilitatea interacțiunilor este redusă, deși interacțiunile cu anticolinergice nu au fost investigate. Nu există interacțiuni farmacocinetice cu selegilina sau cu levodopa.

Inhibitori/competitori ai căilor de eliminare renală activă

Cimetidina reduce clearance-ul renal al pramipexolului cu aproximativ 34%, probabil din cauza inhibării sistemului de transport al cationilor secretați la nivelul tubilor renali. De aceea, medicamentele care inhibă calea activă de eliminare renală sau sunt eliminate pe această cale, cum sunt cimetidina, amantadina, mexiletina, zidovudina, cisplatina, chinina și procainamida pot interacționa cu pramipexolul, cu reducerea clearance-ului pramipexolului. În cazul administrării acestor medicamente concomitent cu SIFROL, trebuie avută în vedere reducerea dozei de pramipexol.

Asociere cu levodopa

Când SIFROL este administrat în asociere cu levodopa, se recomandă ca doza de levodopa să fie redusă, iar doza altor medicamente antiparkinsoniene să fie menținută constantă în perioada în care doza de SIFROL este crescută.

Din cauza posibilelor efecte aditive, se recomandă prudență în cazul în care pacienții sunt tratați cu alte medicamente sedative sau consumă băuturi alcoolice în timpul tratamentului cu pramipexol (vezi pct. 4.4, 4.7 și 4.8).

Medicamente antipsihotice

Trebuie evitată administrarea concomitentă de medicamente antipsihotice și pramipexol (vezi pct. 4.4), de exemplu dacă sunt de așteptat efecte antagoniste.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Efectul asupra sarcinii și alăptării nu a fost investigat la om. Pramipexolul nu a demonstrat potențial teratogen la șobolan și iepure, dar s-a dovedit embriotoxic la șobolan în doze materno-toxice (vezi pct. 5.3). SIFROL nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar și anume dacă beneficiile potențiale justifică riscurile potențiale pentru făt.

Alăptarea

Deoarece pramipexolul inhibă secreția de prolactină la om, inhibarea lactației este probabilă. Excreția de pramipexol în laptele matern nu a fost studiată la femeie. La șobolan, concentrația de substanță activă marcată radioactiv a fost mai mare în lapte decât în plasmă. În absența datelor disponibile la om, SIFROL nu trebuie utilizat în timpul alăptării. Totuși, dacă tratamentul este absolut necesar, alăptarea trebuie întreruptă.

Fertilitatea

Nu au fost efectuate studii privind efectele asupra fertilității la om. Studiile la animale, arată că pramipexolul afectează ciclurile estrale și reduce fertilitatea la femele, cum este de așteptat de la un agonist al dopaminei. Totuși, aceste studii nu au arătat efecte dăunătoare directe sau indirecte privind fertilitatea la masculi.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

SIFROL poate avea influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Pot să apară halucinații și somnolență.

Pacienții aflați în tratament cu SIFROL și care prezintă somnolență și/sau episoade de somn cu instalare bruscă trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule și să nu se angajeze în activități (de exemplu, folosirea de utilaje) în care afectarea atenției ar putea să-i pună pe ei sau pe persoanele din jur în pericol de accidente grave sau letale, până când aceste episoade recurente sau somnolența nu dispar (vezi pct. 4.4, 4.5 și 4.8).

4.8 Reacții adverse

Din analizarea datelor obținute din studiile clinice controlate cu placebo, cumulate, cuprinzând un număr de 1 923 pacienți tratați cu pramipexol și 1 354 pacienți cărora li s-a administrat placebo, a rezultat că au fost raportate frecvent reacții adverse pentru ambele grupuri. 63% dintre pacienții cărora li s-a administrat pramipexol și 52% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo au raportat cel puțin o reacție adversă.

Majoritatea reacțiilor adverse la medicament apar de obicei la începutul tratamentului și cele mai multe au tendința de a dispărea chiar în cazul continuării tratamentului.

În cadrul clasificării pe aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse au fost listate în funcție de frecvență (numărul de pacienți care pot manifesta reacția), utilizând următoarele categorii: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Boală Parkinson, cele mai frecvente reacții adverse

Cele mai frecvente ($\geq 5\%$) reacții adverse raportate la pacienți cu boală Parkinson, mai frecvente în cazul celor tratați cu pramipexol, decât al celor cărora li s-a administrat placebo au fost greață, dischinezie, hipotensiune arterială, amețeli, somnolență, insomnie, constipație, halucinații, cefalee și oboseală. Incidența somnolenței este crescută la doze mai mari de 1,5 mg pramipexol sare pe zi (vezi pct. 4.2). Reacții adverse mai frecvente în cazul asocierii cu levodopa au fost dischineziile. La începutul tratamentului poate să apară hipotensiune arterială, în special dacă doza de pramipexol este crescută prea repede.

Tabelul nr. 1: Boală Parkinson

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$)	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări			pneumonie		
Tulburări endocrine			secreție inadecvată de hormon antidiuretic ¹		
Tulburări psihice		insomnie halucinații vise neobișnuite confuzie tulburări comportamentale legate de controlul impulsurilor și manifestări compulsive	obsesie a cumpărăturilor / oniomanie dependență patologică de jocuri de noroc neliniște hipersexualitate idei delirante tulburări de libido paranoia delir mâncat compulsiv ¹ hiperfagie ¹	episoade maniacale	
Tulburări ale sistemului nervos	somnolență amețeli dischinezie	cefalee	somn cu instalare bruscă amnezie hiperchinezie sincopă		
Tulburări oculare		alterare a vederii, inclusiv diplopie vedere încețoșată acuitate vizuală redusă			
Tulburări cardiace			insuficiență cardiacă ¹		

Tulburări vasculare		hipotensiune arterială			
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			dispnee sughițuri		
Tulburări gastro-intestinale	greață	constipație vărsături			
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			hipersensibilitate prurit erupție cutanată tranzitorie		
Tulburări ale aparatului genital și sânului				erecție peniană spontană	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		oboseală edem periferic			sindrom de sevraj la oprirea administrării agonistului dopaminei, incluzând apatie, anxietate, depresie, oboseală, transpirații și durere.
Investigații diagnostice		scădere ponderală, inclusiv scăderea apetitului alimentar	creștere ponderală		

¹ Această reacție adversă a fost observată în cadrul experienței ulterioare punerii pe piață. Cu o certitudine de 95%, categoria de frecvență nu este mai mare decât mai puțin frecvente, dar ar putea fi mai mică. O estimare precisă a frecvenței nu este posibilă deoarece reacția adversă nu a fost raportată în baza de date a studiului clinic în care au fost înrolați 2 762 pacienți cu boală Parkinson tratați cu pramipexol.

Sindromul picioarelor neliniștite, cele mai frecvente reacții adverse

Cele mai frecvente ($\geq 5\%$) reacții adverse raportate la pacienții cu sindromul picioarelor neliniștite tratați cu pramipexol au fost greață, cefalee, amețeli și oboseală. Greața și oboseala au fost raportate mai des la femeile tratate cu SIFROL (20,8% și respectiv 10,5%) comparativ cu bărbații (6,7% și respectiv 7,3%).

Tabelul nr. 2: Sindromul picioarelor neliniștite

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente (≥ 1/10)	Frecvente (≥ 1/100 și < 1/10)	Mai puțin frecvente (≥ 1/1 000 și < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000 și < 1/1 000)	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări			pneumonie ¹		
Tulburări endocrine			secreție inadecvată de hormon antidiuretic ¹		
Tulburări psihice		insomnie vise neobișnuite	neliniște confuzie halucinații tulburări de libido idei delirante ¹ hiperfagie ¹ paranoia ¹ episoade maniacale ¹ delir ¹ tulburări comportamentale legate de controlul impulsurilor și manifestări compulsive ¹ (cum sunt: obsesie a cumpărăturilor / oniomanie, dependență patologică de jocuri de noroc, hipersexualitate, mâncat compulsiv)		
Tulburări ale sistemului nervos	exacerbarea sindromului picioarelor neliniștite	cefalee amețeli somniaolență	somn cu instalare bruscă sincopă dischinezie amnezie ¹ hiperchinezie ¹		
Tulburări oculare			alterare a vederii, inclusiv acuitate vizuală redusă diplopie vedere încetoșată		
Tulburări cardiace			insuficiență cardiacă ¹		
Tulburări vasculare			hipotensiune arterială		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			dispnee sughituri		

Tulburări gastro-intestinale	greață	constipație vărsături			
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			hipersensibilitate prurit erupție cutanată tranzitorie		
Tulburări ale aparatului genital și sânului				erecție peniană spontană	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		oboseală	edem periferic		sindrom de sevraj la oprirea administrării agonistului dopaminei, incluzând apatie, anxietate, depresie, oboseală, transpirații și durere
Investigații diagnostice			scădere ponderală, inclusiv scăderea apetitului alimentar creștere ponderală		

¹ Această reacție adversă a fost observată în cadrul experienței ulterioare punerii pe piață. Cu o certitudine de 95%, categoria de frecvență nu este mai mare decât mai puțin frecvente, dar ar putea fi mai mică. O estimare precisă a frecvenței nu este posibilă deoarece reacția adversă nu a fost raportată în baza de date a studiului clinic în care au fost înrolați 1 395 pacienți cu sindromul picioarelor neliniștite tratați cu pramipexol.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Somnolență

Tratamentul cu pramipexol este frecvent asociat cu somnolență și a fost asociat mai puțin frecvent, cu somnolență diurnă excesivă și episoade de somn cu instalare bruscă (vezi pct. 4.4).

Tulburări ale libidoului

Pramipexol se poate asocia mai puțin frecvent cu afectarea libidoului (creștere sau diminuare).

Tulburări comportamentale

Dependență patologică de jocuri de noroc, creșterea libidoului și hipersexualitate, obsesia cumpărăturilor și creșterea necontrolată a apetitului alimentar au fost raportate la pacienții tratați cu agoniști ai dopaminei inclusiv SIFROL (vezi pct. 4.4).

Într-un studiu de control și screening retrospectiv, încrucișat, care a inclus 3 090 pacienți cu boală Parkinson, 13,6% dintre pacienții care au primit tratament dopaminergic sau non-dopaminergic au manifestat simptome de tulburări comportamentale în ultimele șase luni. Manifestările observate au inclus dependență patologică față de jocurile de noroc, obsesie a cumpărăturilor, creștere necontrolată a apetitului alimentar și comportament sexual compulsiv (hipersexualitate). Posibili factorii de risc independenți pentru tulburările de control al impulsurilor includ tratamente cu dopaminergice și

tratamente cu doze crescute de dopaminergice, vârsta tânără (≤ 65 ani), celibatul, și antecedente familiale ale dependenței patologice față de jocurile de noroc.

Sindrom de sevraj la oprirea administrării agonistului dopaminei

Pot apărea reacții adverse non-motorii la reducerea treptată sau oprirea administrării agonistilor dopaminei, incluzând pramipexolul. Simptomele includ apatie, anxietate, depresie, oboseală, transpirații și durere (vezi pct. 4.4).

Insuficiență cardiacă

În cadrul studiilor clinice și al experienței post-autorizare, insuficiența cardiacă a fost raportată la pacienți tratați cu pramipexol. Într-un studiu farmacoepidemiologic, utilizarea pramipexolului a fost asociată unui risc crescut de insuficiență cardiacă comparativ cu o terapie fără pramipexol (raportul de risc observat 1,86; ÎI 95%, 1,21-2,85).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există experiență clinică în ceea ce privește supradozajul masiv. Reacțiile adverse anticipate ar fi cele legate de proprietățile farmacodinamice ale agonistilor dopaminergici, incluzând greață, vărsături, hiperkinezie, halucinații, agitație și hipotensiune arterială. Nu este stabilit un antidot pentru supradozajul cu agonști dopaminergici. Dacă există semne de stimulare a sistemului nervos central, se poate recomanda administrarea unui neuroleptic. Tratarea supradozajului poate necesita măsuri generale de susținere, lavaj gastric, administrare intravenoasă de lichide, administrare de cărbune activat și monitorizare electrocardiografică.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente anti-Parkinsoniene, agonști ai dopaminei, codul ATC: N04BC05

Mecanism de acțiune

Pramipexolul este un agonist al dopaminei care se leagă cu selectivitate și specificitate mare de subfamilia D2 a receptorilor pentru dopamină, având o afinitate preponderentă pentru receptorii D3 și o activitate intrinsecă totală.

Pramipexolul ameliorează deficitul motorii din boala Parkinson prin stimularea receptorilor de dopamină din nucleul striat. Studiile la animale de laborator demonstrează că pramipexolul inhibă sinteza, eliberarea și turnover-ul dopaminei.

Mecanismul de acțiune al pramipexolului ca tratament pentru sindromul picioarelor neliniștite nu este cunoscut. Dovezi neurofarmacologice sugerează în principal implicarea sistemului dopaminergic.

Efecte farmacodinamice

În studiile la voluntari, a fost observată diminuarea secreției de prolactină dependent de doză. Într-un studiu clinic la voluntari sănătoși, s-a observat o creștere a tensiunii arteriale și a frecvenței bătăilor inimii, atunci când creșterea dozelor de SIFROL comprimate cu eliberare prelungită a fost efectuată într-un ritm

mai rapid (la fiecare 3 zile) decât se recomandă, până la maxim 3,15 mg pramipexol bază (4,5 mg sare) pe zi. Astfel de efecte nu au fost observate în studiile la pacienți.

Eficacitate și siguranță clinică în boala Parkinson

La pacienți, pramipexolul ameliorează semnele și simptomele formei idiopatice de boală Parkinson. Studiile clinice controlate placebo au inclus aproximativ 1 800 pacienți tratați cu pramipexol aflați în stadiile Hoehn și Yahr I-V de boală. Dintre aceștia, aproximativ 1 000 se aflau în stadii avansate de boală, urmând tratament concomitent cu levodopa și suferind de complicații motorii.

În stadiile incipiente și avansate de boală Parkinson, eficacitatea pramipexolului în studiile clinice controlate a fost menținută timp de aproximativ 6 luni. În studiile clinice deschise care au continuat timp de peste 3 ani, nu au fost înregistrate semne de diminuare a eficacității terapeutice.

Într-un studiu controlat, dublu-orb, cu durata de 2 ani, tratamentul inițial cu pramipexol a întârziat în mod semnificativ apariția complicațiilor motorii și a redus incidența acestora, comparativ cu tratamentul inițial cu levodopa. Această întârziere a complicațiilor motorii în cazul pramipexolului trebuie pusă în balanță cu ameliorarea mai bună a funcțiilor motorii înregistrată în cazul levodopei (măsurată ca modificare medie pe scala UPDRS). Incidența generală a halucinațiilor și somnolenței a fost, în general, mai mare în faza de creștere a dozelor la grupul cu pramipexol. Totuși, nu a fost înregistrată nici o diferență semnificativă în cursul fazei de întreținere. Aceste date trebuie avute în vedere atunci când trebuie luată decizia de a începe tratamentul cu pramipexol la pacienții cu boală Parkinson.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu SIFROL la toate subgrupele de copii și adolescenți în boala Parkinson (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Eficacitate și siguranță clinică în sindromul picioarelor neliniștite

Eficacitatea pramipexolului a fost evaluată în patru studii clinice controlate cu placebo la aproximativ 1 000 de pacienți cu sindrom idiopatic al picioarelor neliniștite moderat până la sever.

Criteriile principale de evaluare a eficacității au fost modificarea medie față de valorile inițiale ale scorului la Scala de Evaluare a Sindromului picioarelor neliniștite (SESPN) și la Impresia clinică globală a ameliorării (ICGA). Pentru ambele criterii finale principale s-au observat diferențe semnificative statistic la grupurile tratate cu doze de pramipexol de 0,25 mg, 0,5 mg și 0,75 mg pramipexol sare față de placebo. După 12 săptămâni de tratament scorul la SESPN s-a ameliorat de la 23,5 la 14,1 puncte pentru placebo și de la 23,4 la 9,4 puncte pentru pramipexol (doze combinate). Diferența medie ajustată a fost de -4,3 puncte (ÎI 95% -6,4; -2,1 puncte, valoare $p < 0,0001$). Ratele de răspuns pentru ICGA (ameliorat, foarte mult ameliorat) au fost 51,2% și 72,0% pentru placebo și respectiv pentru pramipexol (diferența de 20% ÎI 95%: 8,1%; 31,8%, $p < 0,0005$). S-a observat eficacitatea la doze de 0,088 mg bază (0,125 mg sare) pe zi după prima săptămână de tratament.

Într-un studiu de polisomnografie controlat cu placebo cu durata de 3 săptămâni, SIFROL a redus semnificativ numărul de mișcări periodice ale membrelor pe durata perioadei de stat în pat.

Eficacitatea pe termen lung a fost evaluată într-un studiu clinic placebo controlat. După 26 săptămâni de tratament, s-a observat o reducere medie ajustată a valorilor scorului total la Scala de Evaluare a Sindromului picioarelor neliniștite SESPN/IRLS de 13,7 și de 11,1 puncte pentru grupul tratat cu pramipexol și respectiv pentru grupul controlat placebo, cu o diferență medie semnificativă din punct de vedere statistic ($p = 0,008$) între tratamente de -2,6. Ratele de răspuns ICGA (mult ameliorat, foarte mult ameliorat) au fost de 50,3% (80/159) și 68,5% (111/162) pentru placebo și respectiv pramipexol ($p = 0,001$), ceea ce corespunde unui număr de 6 pacienți necesar pentru a fi tratați (NNT) (ÎI 95%: 3,5, 13,4).

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu SIFROL la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în sindromul picioarelor neliniștite (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Eficacitate și siguranță clinică în Sindromul Tourette

Eficacitatea pramipexolului (0,0625-0,5 mg/zi) la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6-17 ani cu sindrom Tourette a fost evaluată într-un studiu clinic, dublu-orb, randomizat, placebo controlat, cu doză variabilă, cu durata de 6 săptămâni. Au fost randomizați un total de 63 pacienți (43 tratați cu pramipexol, 20 tratați placebo). Criteriul principal de evaluare a fost modificarea medie față de valorile inițiale ale scorului la Scala de Evaluare a Ticurilor Total Tic Score (TTS) a Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS). Nu a fost înregistrată nici o diferență între pramipexol și placebo nici în ceea ce privește criteriul principal de evaluare, nici pentru oricare dintre criteriile secundare de evaluare a eficacității, inclusiv scorul total YGTSS, Patient Global Impression of Improvement (PGI-I), Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I) sau Clinical Global Impressions of Severity of Illness (CGI-S). Evenimentele adverse care au apărut la cel puțin 5% din grupul de pacienți tratat cu pramipexol și mai frecvent la pacienții tratați cu pramipexol decât cu placebo au fost: durere de cap (27,9%, placebo 25,0%), somnolență (7,0%, placebo 5,0%), greață (18,6%, placebo 10,0%), vărsături (11,6%, placebo 0,0%), dureri în etajul abdominal superior (7,0%, placebo 5,0%), hipotensiune arterială ortostatică (9,3%, placebo 5,0%), mialgie (9,3%, placebo 5,0%), tulburări de somn (7,0%, placebo 0,0%), dispnee (7,0%, placebo 0,0%) și infecții la nivelul căilor respiratorii superioare (7,0%, placebo 5,0%). Alte evenimente adverse semnificative, care au dus la întreruperea administrării medicației la pacienți tratați cu pramipexol, au fost stări confuzionale, tulburări de vorbire sau agravarea afecțiunii (vezi pct. 4.2).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală, pramipexolul este absorbit rapid și complet. Biodisponibilitatea absolută este mai mare de 90%, iar concentrația plasmatică maximă se atinge în intervalul de 1-3 ore de la administrare. Administrarea în timpul meselor nu reduce gradul de absorbție a pramipexolului, ci doar viteza acesteia. Pramipexolul are o cinetică liniară, iar concentrația plasmatică variază puțin interindividual.

Distribuție

La om, legarea pramipexolului de proteinele plasmatică este foarte mică (< 20%), iar volumul de distribuție mare (400 l). La șobolan au fost observate concentrații mari în țesutul cerebral (de aproximativ 8 ori mai mari decât cele plasmatică).

Metabolizare

La om, pramipexolul este metabolizat numai în mică măsură.

Eliminare

Excreția renală de pramipexol nemodificat reprezintă calea majoră de eliminare. Aproximativ 90% din doza marcată cu ¹⁴C este eliminată pe cale renală, în timp ce mai puțin de 2% se regăsește în materiile fecale. Clearance-ul total al pramipexolului este de aproximativ 500 ml/minut, iar clearance-ul renal de aproximativ 400 ml/minut. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare ($t_{1/2}$) variază între 8 ore la persoanele tinere și 12 ore la persoanele vârstnice.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studii de toxicitate după doze repetate arată că pramipexolul are efecte funcționale, afectând mai ales SNC și funcția de reproducere la femele, datorate probabil exagerării efectelor farmacodinamice.

La cobai a fost observată scăderea tensiunii arteriale diastolice și sistolice și a frecvenței cardiace, iar la maimuță tendința la efecte hipotensive.

La șobolan și iepure au fost studiate efectele potențiale ale pramipexolului asupra funcției de reproducere. Pramipexolul nu a demonstrat efecte teratogene la șobolan și iepure, dar a manifestat efecte embriotoxice la șobolan, la doze maternotoxice. Din cauza speciilor de animale selectate și a parametrilor investigați limitați, reacțiile adverse ale pramipexolului asupra sarcinii și asupra fertilității la sexul masculin nu au fost pe deplin elucidate.

La șobolani a fost observată o întârziere în dezvoltarea sexuală (de exemplu separarea prepuțului și deschiderea vaginului). Nu se cunoaște relevanța acestei observații la om.

Pramipexolul nu este genotoxic. În cadrul unui studiu privind carcinogenitatea, la șobolanii de sex masculin au fost înregistrate hiperplazie a celulelor Leydig și adenoame, explicate prin efectul de inhibare a prolactinei de către pramipexol. Această observație nu prezintă relevanță clinică la om. Același studiu a arătat și că, la doze de 2 mg/kg (sare) sau mai mari, tratamentul cu pramipexol a fost asociat cu degenerescență retiniană la șobolanii albinoși. Aceste din urmă efecte nu au fost observate și la șobolanii pigmentați și nici în cadrul unui studiu de carcinogenitate cu durată de 2 ani la șoarecii albinoși sau la orice altă specie investigată.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol
Amidon de porumb
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Povidonă K 25
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din OPA/aluminiu/PVC-aluminiu.
Fiecare blister cu folie termosudată conține 10 comprimate.
Cutii conținând 3 sau 10 blistere cu folii termosudate (30 sau 100 comprimate).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

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

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

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 14 Octombrie 1997
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 14 Octombrie 2007

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu/>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

SIFROL 0,26 mg comprimate cu eliberare prelungită
SIFROL 0,52 mg comprimate cu eliberare prelungită
SIFROL 1,05 mg comprimate cu eliberare prelungită
SIFROL 1,57 mg comprimate cu eliberare prelungită
SIFROL 2,1 mg comprimate cu eliberare prelungită
SIFROL 2,62 mg comprimate cu eliberare prelungită
SIFROL 3,15 mg comprimate cu eliberare prelungită

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

SIFROL 0,26 mg comprimate cu eliberare prelungită

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține diclorhidrat de pramipexol monohidrat 0,375 mg, echivalent cu pramipexol 0,26 mg.

SIFROL 0,52 mg comprimate cu eliberare prelungită

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține diclorhidrat de pramipexol monohidrat 0,75 mg, echivalent cu pramipexol 0,52 mg.

SIFROL 1,05 mg comprimate cu eliberare prelungită

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține diclorhidrat de pramipexol monohidrat 1,5 mg, echivalent cu pramipexol 1,05 mg.

SIFROL 1,57 mg comprimate cu eliberare prelungită

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține diclorhidrat de pramipexol monohidrat 2,25 mg, echivalent cu pramipexol 1,57 mg.

SIFROL 2,1 mg comprimate cu eliberare prelungită

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține diclorhidrat de pramipexol monohidrat 3 mg, echivalent cu pramipexol 2,1 mg.

SIFROL 2,62 mg comprimate cu eliberare prelungită

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține diclorhidrat de pramipexol monohidrat 3,75 mg, echivalent cu pramipexol 2,62 mg.

SIFROL 3,15 mg comprimate cu eliberare prelungită

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține diclorhidrat de pramipexol monohidrat 4,5 mg, echivalent cu pramipexol 3,15 mg.

Notă:

Dozele de pramipexol menționate în literatura de specialitate se referă la sarea de pramipexol. De aceea, dozele vor fi exprimate atât ca pramipexol bază liberă, cât și ca sare (între paranteze).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat cu eliberare prelungită

SIFROL 0,26 mg comprimate cu eliberare prelungită

Comprimatele sunt albe sau aproape albe, de formă rotundă, cu margini teșite și sunt marcate cu un cod (codul P1 pe o parte și sigla companiei Boehringer Ingelheim pe cealaltă).

SIFROL 0,52 mg comprimate cu eliberare prelungită

Comprimatele sunt albe sau aproape albe, de formă rotundă, cu margini teșite și sunt marcate cu un cod (codul P2 pe o parte și sigla companiei Boehringer Ingelheim pe cealaltă).

SIFROL 1,05 mg comprimate cu eliberare prelungită

Comprimatele sunt albe sau aproape albe, de formă ovală și sunt marcate cu un cod (codul P3 pe o parte și sigla companiei Boehringer Ingelheim pe cealaltă).

SIFROL 1,57 mg comprimate cu eliberare prelungită

Comprimatele sunt albe sau aproape albe, de formă ovală și sunt marcate cu un cod (codul P12 pe o parte și sigla companiei Boehringer Ingelheim pe cealaltă).

SIFROL 2,1 mg comprimate cu eliberare prelungită

Comprimatele sunt albe sau aproape albe, de formă ovală și sunt marcate cu un cod (codul P4 pe o parte și sigla companiei Boehringer Ingelheim pe cealaltă).

SIFROL 2,62 mg comprimate cu eliberare prelungită

Comprimatele sunt albe sau aproape albe, de formă ovală și sunt marcate cu un cod (codul P13 pe o parte și sigla companiei Boehringer Ingelheim pe cealaltă).

SIFROL 3,15 mg comprimate cu eliberare prelungită

Comprimatele sunt albe sau aproape albe, de formă ovală și sunt marcate cu un cod (codul P5 pe o parte și sigla companiei Boehringer Ingelheim pe cealaltă).

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

SIFROL este indicat la adulți pentru tratamentul semnelor și simptomelor formei idiopatice a bolii Parkinson, singur (fără levodopa) sau în asociere cu levodopa, de exemplu pe tot parcursul bolii, până în stadiile avansate, când levodopa își pierde eficacitatea sau când eficacitatea sa nu persistă și devine fluctuantă (la finalul perioadei de administrare a dozei sau fluctuații de tip „on-off”).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

SIFROL comprimate cu eliberare prelungită conțin pramipexol care se administrează oral, o dată pe zi.

Inițierea tratamentului

Dozele trebuie crescute treptat, începând de la o doză inițială zilnică de 0,26 mg bază (0,375 mg sare) care se mărește apoi la intervale de 5-7 zile. Dacă nu apar reacții adverse intolerabile doza se crește treptat până se ajunge la efectul terapeutic maxim.

Schema de creștere a dozelor de SIFROL comprimate cu eliberare prelungită		
Săptămâna	Doză zilnică (mg bază)	Doză zilnică (mg sare)
1	0,26	0,375
2	0,52	0,75
3	1,05	1,50

Dacă doza trebuie mărită în continuare, doza zilnică trebuie crescută cu câte 0,52 mg bază (0,75 mg sare) pe săptămână, până la doza maximă de 3,15 mg bază (4,5 mg sare) pe zi. Totuși, trebuie menționat că incidența somnolenței crește la doze mai mari de 1,05 mg bază (1,5 mg sare) pe zi (vezi pct. 4.8).

Pacienții care sunt tratați cu SIFROL comprimate pot să treacă la tratamentul cu SIFROL comprimate cu eliberare prelungită de pe o zi pe alta luând aceeași doză zilnică. După trecerea la SIFROL comprimate cu eliberare prelungită, doza poate fi ajustată în funcție de răspunsul terapeutic al pacientului (vezi pct. 5.1).

Tratamentul de întreținere

Doza individuală trebuie să fie cuprinsă între 0,26 mg bază (0,375 mg sare) și un maximum de 3,15 mg bază (4,5 mg sare) pe zi. În cadrul unor studii-pivot care au urmărit creșterea dozelor, eficacitatea tratamentului a fost înregistrată începând de la doza de 1,05 mg bază (1,5 mg sare) pe zi. Ajustări ulterioare ale dozajului trebuie făcute în funcție de răspunsul clinic și de apariția reacțiilor adverse. În cadrul studiilor clinice, aproximativ 5% din pacienți au fost tratați cu doze sub 1,05 mg bază (1,5 mg sare). În stadiile avansate ale bolii Parkinson, doze zilnice mai mari de 1,05 mg bază (1,5 mg sare) pot fi utile pacienților la care se intenționează reducerea dozei de levodopa. Se recomandă ca dozele de levodopa să fie reduse, atât pe durata creșterii dozei, cât și a tratamentului de întreținere cu SIFROL, în funcție de răspunsul clinic al fiecărui pacient (vezi pct. 4.5).

Omiterea unei doze

Atunci când se omite administrarea unei doze, SIFROL comprimate cu eliberare prelungită trebuie luat în interval de 12 ore față de schema obișnuită de administrare. Dacă se depășesc 12 ore, se renunță la doza omisă și următoarea doză se ia în următoarea zi, conform schemei de tratament.

Întreruperea tratamentului

Întreruperea bruscă a tratamentului cu medicamente dopaminergice poate duce la apariția sindromului neuroleptic malign sau a sindromului de sevraj la întreruperea administrării agonistului dopaminei. Tratamentul cu pramipexol trebuie redus în mod treptat, cu câte 0,52 mg bază (0,75 mg sare) pe zi, până când doza zilnică ajunge la 0,52 mg bază (0,75 mg sare). Apoi, doza trebuie redusă cu câte 0,26 mg bază (0,375 mg sare) pe zi (vezi pct. 4.4). Totuși, sindromul de sevraj la întreruperea administrării agonistului dopaminei poate să apară în timpul reducerii treptate a dozei și poate fi necesară o creștere temporară a dozei înainte de reluarea reducerii treptate a dozei (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală

Eliminarea pramipexolului este dependentă de funcția renală. Pentru inițierea tratamentului, se recomandă următoarea schemă terapeutică:

Pacienții cu un clearance al creatininei peste 50 ml/minut nu necesită reducerea dozei zilnice sau a frecvenței administrării.

La pacienții cu clearance al creatininei între 30 și 50 ml/minut, tratamentul trebuie început cu 0,26 mg SIFROL comprimate cu eliberare prelungită, administrat la fiecare a doua zi. Înainte de creșterea dozei zilnice, tratamentul trebuie urmărit și se va evalua cu atenție după o săptămână, răspunsul terapeutic și tolerabilitatea. Dacă mai este necesară o creștere a dozei, dozele se vor crește cu 0,26 mg pramipexol bază la intervale de o săptămână, până o doză maximă de 1,57 mg pramipexol bază (2,25 mg sare) pe zi.

Tratamentul pacienților cu un clearance al creatininei sub 30 ml/minut cu SIFROL comprimate cu eliberare prelungită nu este recomandat deoarece nu sunt disponibile date pentru acest grup de pacienți. Trebuie avută în vedere administrarea de SIFROL comprimate.

Dacă funcția renală se alterează pe parcursul tratamentului de întreținere, se vor urma recomandările anterioare.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ajustarea dozei probabil nu este necesară, deoarece aproximativ 90% din substanța activă absorbită este excretată pe cale renală. Totuși, influența insuficienței hepatice asupra farmacocineticii SIFROL nu a fost investigată.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea SIFROL la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. SIFROL nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți în indicația Boala Parkinson.

Mod de administrare

Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu apă și nu trebuie mestecate, divizate sau sfărâmate. Comprimatele pot fi luate cu sau fără alimente și trebuie administrate zilnic, la aproximativ aceeași oră.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

La pacienții cu boală Parkinson și insuficiență renală se recomandă reducerea dozei de SIFROL, așa cum este prezentat la pct. 4.2.

Halucinații

Halucinațiile sunt cunoscute ca reacție adversă la tratamentul cu agonști dopaminergici și levodopa. Pacienții trebuie avertizați asupra posibilității apariției halucinațiilor (mai ales vizuale).

Dischinezie

În stadiile avansate ale bolii Parkinson, în timpul creșterii inițiale a dozei de SIFROL administrat în asociere cu levodopa, poate apărea dischinezie. În această situație, doza de levodopa trebuie redusă.

Distonie

În urma inițierii tratamentului cu pramipexol sau a creșterii treptate a dozei, la pacienții cu boala Parkinson s-a raportat ocazional distonie axială, inclusiv antecolis, camptocormie și pleurotonus (sindrom Pisa). Cu toate că distonia poate fi un simptom al bolii Parkinson, la acești pacienți simptomele s-au îmbunătățit după reducerea dozei sau după oprirea tratamentului cu pramipexol. În cazul apariției distoniei, trebuie să se reevalueze schema terapeutică cu medicamente dopaminergice și să se ia în considerare ajustarea dozei de pramipexol.

Episoade de somn cu instalare bruscă și somnolență

Pramipexolul a fost asociat cu somnolență și episoade de somn cu instalare bruscă, mai ales la pacienții cu boală Parkinson. Instalarea bruscă a somnului în timpul activităților zilnice, în unele cazuri fără a fi conștient sau fără semne de avertizare, a fost raportată mai puțin frecvent. Pacienții trebuie informați asupra acestui fapt și avertizați să manifeste prudență atunci când conduc vehicule sau lucrează cu utilaje în timpul tratamentului cu SIFROL. Pacienții care au manifestat somnolență și/sau episoade de somn cu instalare bruscă trebuie să evite conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor. În plus, trebuie avută în

vedere micșorarea dozei sau întreruperea tratamentului. Din cauza posibilelor efecte aditive, se recomandă prudență în cazul în care pacienții sunt tratați concomitent cu alte medicamente sedative sau consumă băuturi alcoolice în timpul tratamentului cu pramipexol (vezi pct. 4.5, 4.7 și 4.8).

Tulburări ale controlului impulsurilor

Pacienții trebuie monitorizați regulat pentru a observa instalarea tulburărilor de control al impulsurilor. Pacienții și persoanele care îi au în îngrijire trebuie să fie conștienți de faptul că pot să apară alte simptome ale tulburărilor de control al impulsurilor comportamentale inclusiv dependența patologică de jocurile de noroc, creșterea libidoului, hipersexualitatea, obsesia cumpărăturilor și creșterea necontrolată a apetitului alimentar, ce au fost raportate la pacienții tratați cu agonști dopaminergici, inclusiv SIFROL. Trebuie luată în considerare micșorarea dozei/întreruperea tratamentului prin reducerea progresivă a dozei dacă se instalează astfel de simptome.

Episoade maniacale și delir

Pacienții trebuie monitorizați regulat pentru a observa instalarea episoadelor maniacale și a delirului. Pacienții și persoanele care îi au în îngrijire trebuie să fie conștienți că pacienții tratați cu pramipexol pot manifesta episoade maniacale și delir. Trebuie luată în considerare micșorarea dozei/întreruperea tratamentului prin reducerea progresivă a dozei dacă se instalează astfel de simptome.

Pacienți cu tulburări psihotice

Pacienții cu tulburări psihotice trebuie tratați cu agonști dopaminergici numai dacă beneficiile anticipate sunt mai mari decât riscurile potențiale. Trebuie evitată administrarea concomitentă de medicamente antipsihotice și pramipexol (vezi pct. 4.5).

Consult oftalmologic periodic

Se recomandă consult oftalmologic la intervale regulate sau dacă apar tulburări de vedere.

Boli cardiovasculare severe

În cazul existenței bolilor cardiovasculare severe, se recomandă prudență. Se recomandă monitorizarea tensiunii arteriale, mai ales la debutul tratamentului, din cauza riscului general de hipotensiune arterială ortostatică asociat terapiei dopaminergice.

Sindrom neuroleptic malign

Simptome caracteristice sindromului neuroleptic malign au fost raportate în asociere cu întreruperea bruscă a tratamentului cu medicamente dopaminergice (vezi pct. 4.2).

Sindrom de sevraj la oprirea administrării agonistului dopaminei (DAWS)

DAWS a fost raportat la agonștii dopaminei, inclusiv pramipexol (vezi pct. 4.8). Pentru întreruperea tratamentului la pacienții cu boala Parkinson, doza de pramipexol trebuie redusă treptat (vezi pct. 4.2). Date limitate sugerează că pacienții cu tulburări ale controlului impulsurilor și cei cărora li se administrează o doză zilnică crescută și/sau doze cumulative crescute de agonști ai dopaminei pot prezenta un risc mai mare de apariție a DAWS. Simptomele de sevraj pot include apatie, anxietate, depresie, oboseală, transpirație și durere și nu răspund la levodopa. Înainte de reducerea treptată a dozei și întreruperea administrării de pramipexol, pacienții trebuie informați în privința posibilelor simptome de sevraj. Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape în timpul reducerii treptate a dozei și opririi administrării. În caz de simptome de sevraj severe și/sau persistente, poate fi avută în vedere readministrarea temporară de pramipexol la cea mai mică doză eficace.

Reziduuri în materii fecale

Unii pacienți au raportat apariția de reziduuri în materiile fecale, care par a fi SIFROL comprimate cu eliberare prelungită intacte. Dacă pacienții raportează un astfel de eveniment, medicul trebuie să reevalueze răspunsul pacientului la tratament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Legare de proteinele plasmatic

La om, pramipexolul se leagă de proteinele plasmatic într-o proporție foarte mică (< 20%), metabolizarea fiind redusă. De aceea, sunt improbabile interacțiuni cu alte medicamente care afectează legarea de proteinele plasmatic sau eliminarea prin metabolizare. Deoarece anticolinergicele sunt eliminate mai ales prin metabolizare, posibilitatea interacțiunilor este redusă, deși interacțiunile cu anticolinergice nu au fost investigate. Nu există interacțiuni farmacocinetice cu selegilina sau cu levodopa.

Inhibitori/competitori ai căilor de eliminare renală activă

Cimetidina reduce clearance-ul renal al pramipexolului cu aproximativ 34%, probabil din cauza inhibării sistemului de transport al cationilor secretați la nivelul tubilor renali. De aceea, medicamentele care inhibă calea activă de eliminare renală sau sunt eliminate pe această cale, cum sunt cimetidina, amantadina, mexiletina, zidovudina, cisplatina, chinina și procainamida pot interacționa cu pramipexolul, cu reducerea clearance-ului pramipexolului. În cazul administrării acestor medicamente concomitent cu SIFROL, trebuie avută în vedere reducerea dozei de pramipexol.

Asociere cu levodopa

Când SIFROL este administrat în asociere cu levodopa, se recomandă ca doza de levodopa să fie redusă, iar doza altor medicamente antiparkinsoniene să fie menținută constantă în perioada în care doza de SIFROL este crescută.

Din cauza posibilelor efecte aditive, se recomandă prudență în cazul în care pacienții sunt tratați cu alte medicamente sedative sau consumă băuturi alcoolice în timpul tratamentului cu pramipexol (vezi pct. 4.4, 4.7 și 4.8).

Medicamente antipsihotice

Trebuie evitată administrarea concomitentă de medicamente antipsihotice și pramipexol (vezi pct. 4.4), de exemplu dacă sunt de așteptat efecte antagoniste.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Efectul asupra sarcinii și alăptării nu a fost investigat la om. Pramipexolul nu a demonstrat potențial teratogen la șobolan și iepure, dar s-a dovedit embriotoxic la șobolan în doze materno-toxice (vezi pct. 5.3). SIFROL nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar și anume dacă beneficiile potențiale justifică riscurile potențiale pentru făt.

Alăptarea

Deoarece pramipexolul inhibă secreția de prolactină la om, inhibarea lactației este probabilă. Excreția de pramipexol în laptele matern nu a fost studiată la femeie. La șobolan, concentrația de substanță activă marcată radioactiv a fost mai mare în lapte decât în plasmă. În absența datelor disponibile la om, SIFROL nu trebuie utilizat în timpul alăptării. Totuși, dacă tratamentul este absolut necesar, alăptarea trebuie întreruptă.

Fertilitatea

Nu au fost efectuate studii privind efectele asupra fertilității la om. Studiile la animale, arată că pramipexolul afectează ciclurile estrale și reduce fertilitatea la femele, cum este de așteptat de la un agonist al dopaminei. Totuși, aceste studii nu au arătat efecte dăunătoare directe sau indirecte privind fertilitatea la masculi.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

SIFROL poate avea influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Pot să apară halucinații și somnolență.

Pacienții aflați în tratament cu SIFROL și care prezintă somnolență și/sau episoade de somn cu instalare bruscă trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule și să nu se angajeze în activități (de exemplu, folosirea de utilaje) în care afectarea atenției ar putea să-i pună pe ei sau pe persoanele din jur în pericol de accidente grave sau letale, până când aceste episoade recurente sau somnolența nu dispar (vezi pct. 4.4, 4.5 și 4.8).

4.8 Reacții adverse

Din analizarea datelor obținute din studiile clinice controlate cu placebo, cumulate, cuprinzând un număr de 1 778 pacienți cu boală Parkinson tratați cu pramipexol și 1 297 pacienți cărora li s-a administrat placebo, a rezultat că au fost raportate frecvent reacții adverse pentru ambele grupuri. 67% dintre pacienții cărora li s-a administrat pramipexol și 54% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo au raportat cel puțin o reacție adversă.

Majoritatea reacțiilor adverse la medicament apar de obicei la începutul tratamentului și cele mai multe au tendința de a dispărea chiar în cazul continuării tratamentului.

În cadrul clasificării pe aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse au fost listate în funcție de frecvență (numărul de pacienți care pot manifesta reacția), utilizând următoarele categorii: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Cele mai frecvente ($\geq 5\%$) reacții adverse raportate la pacienți cu boală Parkinson, mai frecvente în cazul celor tratați cu pramipexol decât al celor cărora li s-a administrat placebo au fost greață, dischinezie, hipotensiune arterială, amețeli, somnolență, insomnie, constipație, halucinații, cefalee și oboseală. Incidența somnolenței este crescută la doze mai mari de 1,5 mg pramipexol sare pe zi (vezi pct. 4.2). Reacții adverse mai frecvente în cazul asocierii cu levodopa au fost dischineziile. La începutul tratamentului poate să apară hipotensiune arterială, în special dacă doza este crescută prea repede.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente (≥ 1/10)	Frecvente (≥ 1/100 și < 1/10)	Mai puțin frecvente (≥ 1/1 000 și < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000 și < 1/1 000)	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări			pneumonie		
Tulburări endocrine			secreție inadecvată de hormon antidiuretic ¹		
Tulburări psihice		insomnie halucinații vise neobișnuite confuzie tulburări comportamentale legate de controlul impulsurilor și manifestări compulsive	obsesie a cumpărăturilor / oniomanie dependență patologică de jocuri de noroc neliniște hipersexualitate idei delirante tulburări de libido paranoia delir mâncat compulsiv ¹ hiperfagie ¹	episoade maniacale	
Tulburări ale sistemului nervos	somnolență amețeli dischinezie	cefalee	somn cu instalare bruscă amnezie hiperchinezie sincopă		
Tulburări oculare		alterare a vederii, inclusiv diplopie vedere încețoșată acuitate vizuală redusă			
Tulburări cardiace			insuficiență cardiacă ¹		
Tulburări vasculare		hipotensiune arterială			
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			dispnee sughițuri		
Tulburări gastro-intestinale	greață	constipație vărsături			
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			hipersensibilitate prurit erupție cutanată tranzitorie		
Tulburări ale aparatului genital și sânului				erecție peniană spontană	

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		oboseală edem periferic			sindrom de sevraj la oprirea administrării agonistului dopaminei, incluzând apatie, anxietate, depresie, oboseală, transpirații și durere.
Investigații diagnostice		scădere ponderală, inclusiv scăderea apetitului alimentar	creștere ponderală		

¹ Această reacție adversă a fost observată în cadrul experienței ulterioare punerii pe piață. Cu o certitudine de 95%, categoria de frecvență nu este mai mare decât mai puțin frecvente, dar ar putea fi mai mică. O estimare precisă a frecvenței nu este posibilă deoarece reacția adversă nu a fost raportată în baza de date a studiului clinic în care au fost înrolați 2 762 pacienți cu boală Parkinson tratați cu pramipexol.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Somnolență

Tratamentul cu pramipexol este frecvent asociat cu somnolență și a fost asociat mai puțin frecvent, cu somnolență diurnă excesivă și episoade de somn cu instalare bruscă (vezi pct. 4.4).

Tulburări ale libidoului

Pramipexol se poate asocia mai puțin frecvent cu afectarea libidoului (creștere sau diminuare).

Tulburări comportamentale

Dependență patologică de jocuri de noroc, creșterea libidoului și hipersexualitate, obsesia cumpărăturilor și creșterea necontrolată a apetitului alimentar au fost raportate la pacienții tratați cu agoniști ai dopaminei inclusiv SIFROL (vezi pct. 4.4).

Într-un studiu de control și screening retrospectiv, încrucișat, care a inclus 3 090 pacienți cu boală Parkinson, 13,6% dintre pacienții care au primit tratament dopaminergic sau non-dopaminergic au manifestat simptome de tulburări comportamentale în ultimele șase luni. Manifestările observate au inclus dependență patologică față de jocurile de noroc, obsesie a cumpărăturilor, creștere necontrolată a apetitului alimentar și comportament sexual compulsiv (hipersexualitate). Posibili factorii de risc independenți pentru tulburările de control al impulsurilor includ tratamente cu dopaminergice și tratamente cu doze crescute de dopaminergice, vârsta tânără (≤ 65 ani), celibatul, și antecedente familiale ale dependenței patologice față de jocurile de noroc.

Sindrom de sevraj la oprirea administrării agonistului dopaminei

Pot apărea reacții adverse non-motorii la reducerea treptată sau oprirea administrării agoniștilor dopaminei, incluzând pramipexolul. Simptomele includ apatie, anxietate, depresie, oboseală, transpirații și durere (vezi pct. 4.4).

Insuficiență cardiacă

În cadrul studiilor clinice și al experienței post-autorizare, insuficiența cardiacă a fost raportată la pacienți tratați cu pramipexol. Într-un studiu farmacoepidemiologic, utilizarea pramipexolului a fost asociată unui risc crescut de insuficiență cardiacă comparativ cu o terapie fără pramipexol (raportul de risc observat 1,86; ÎI 95%, 1,21-2,85).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există experiență clinică în ceea ce privește supradozajul masiv. Reacțiile adverse anticipate ar fi cele legate de proprietățile farmacodinamice ale agoniștilor dopaminergici, incluzând greață, vărsături, hiperkinezie, halucinații, agitație și hipotensiune arterială. Nu este stabilit un antidot pentru supradozajul cu agoniști dopaminergici. Dacă există semne de stimulare a sistemului nervos central, se poate recomanda administrarea unui neuroleptic. Tratarea supradozajului poate necesita măsuri generale de susținere, lavaj gastric, administrare intravenoasă de lichide, administrare de cărbune activat și monitorizare electrocardiografică.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente anti-Parkinsoniene, agoniști ai dopaminei, codul ATC: N04BC05

Mecanism de acțiune

Pramipexolul este un agonist al dopaminei care se leagă cu selectivitate și specificitate mare de subfamilia D2 a receptorilor pentru dopamină, având o afinitate preponderentă pentru receptorii D3 și o activitate intrinsecă totală.

Pramipexolul ameliorează deficitul motorii din boala Parkinson prin stimularea receptorilor de dopamină din nucleul striat. Studiile la animale de laborator demonstrează că pramipexolul inhibă sinteza, eliberarea și turnover-ul dopaminei.

Efecte farmacodinamice

În studiile la voluntari, a fost observată diminuarea secreției de prolactină dependent de doză. Într-un studiu clinic la voluntari sănătoși, s-a observat o creștere a tensiunii arteriale și a frecvenței bătăilor inimii, atunci când creșterea dozelor de SIFROL comprimate cu eliberare prelungită a fost efectuată într-un ritm mai rapid (la fiecare 3 zile) decât se recomandă, până la maxim 3,15 mg pramipexol bază (4.5 mg sare) pe zi. Astfel de efecte nu au fost observate în studiile la pacienți.

Eficacitate și siguranță clinică în boala Parkinson

La pacienți, pramipexolul ameliorează semnele și simptomele formei idiopatice de boală Parkinson. Studiile clinice controlate placebo au inclus aproximativ 1 800 pacienți aflați în stadiile Hoehn și Yahr IV de boală. Dintre aceștia, aproximativ 1 000 se aflau în stadii avansate de boală, urmând tratament concomitent cu levodopa și suferind de complicații motorii.

În stadiile incipiente și avansate de boală Parkinson, eficacitatea pramipexolului în studiile clinice controlate a fost menținută timp de aproximativ 6 luni. În studiile clinice deschise care au continuat timp de peste 3 ani, nu au fost înregistrate semne de diminuare a eficacității terapeutice.

Într-un studiu controlat, dublu-orb, cu durată de 2 ani, tratamentul inițial cu pramipexol a întârziat în mod semnificativ apariția complicațiilor motorii și a redus incidența acestora, comparativ cu tratamentul inițial cu levodopa. Această întârziere a complicațiilor motorii în cazul pramipexolului trebuie pusă în balanță cu ameliorarea mai bună a funcțiilor motorii înregistrată în cazul levodopei (măsurată ca modificare medie pe scala UPDRS). Incidența generală a halucinațiilor și somnolenței a fost, în general, mai mare în faza de creștere a dozelor la grupul cu pramipexol. Totuși, nu a fost înregistrată nici o diferență semnificativă în cursul fazei de întreținere. Aceste date trebuie avute în vedere atunci când trebuie luată decizia de a începe tratamentul cu pramipexol la pacienții cu boală Parkinson.

Siguranța și eficacitatea SIFROL comprimate cu eliberare prelungită în tratamentul bolii Parkinson au fost evaluate într-un program internațional de dezvoltare a medicamentului, care constă din trei studii clinice randomizate, controlate cu placebo. Au fost efectuate două studii la pacienți cu boală Parkinson în stadiu incipient și unul la pacienți cu boală Parkinson în stadiu avansat.

Superioritatea față de placebo a fost demonstrată după 18 săptămâni de tratament, atât în ceea ce privește criteriul final principal de evaluare a eficacității (scorul pentru partea II+III a scalei UPDRS), cât și pentru criteriile finale secundare de evaluare (rate de răspuns CGI-I și PGI-I) într-un studiu clinic, dublu-orb, controlat cu placebo, care a inclus 539 pacienți cu boală Parkinson în stadiu incipient. Menținerea eficacității a fost demonstrată la pacienți tratați 33 săptămâni. Nu a fost demonstrată inferioritatea SIFROL comprimate cu eliberare prelungită față de pramipexol comprimate cu eliberare imediată, așa cum rezultă din scorul pentru partea II+III a scalei UPDRS, după 33 săptămâni.

Într-un studiu clinic dublu-orb, controlat cu placebo, care a inclus 517 pacienți cu boală Parkinson în stadiu avansat tratați concomitent cu levodopa, după 18 săptămâni de tratament, a fost demonstrată superioritatea SIFROL comprimate cu eliberare prelungită versus placebo atât în ceea ce privește criteriul final principal de evaluare a eficacității (scorul pentru partea II+III pe scala UPDRS), cât și în ceea ce privește criteriile finale secundare de evaluare a eficacității.

Eficacitatea și tolerabilitatea trecerii de pe o zi pe alta de la tratamentul cu SIFROL comprimate la SIFROL comprimate cu eliberare prelungită în aceeași doză zilnică au fost evaluate într-un studiu clinic dublu-orb la pacienți cu boală Parkinson în stadiu inițial.

A fost menținută eficacitatea la 87 din 103 pacienți care au trecut la SIFROL comprimate cu eliberare prelungită. Între cei 87 pacienți, la 82,8% nu a fost modificată doza, la 13,8% a fost crescută și la 3,4% a fost redusă.

La jumătate dintre cei 16 pacienți, care nu au întrunit criteriile de menținere a eficacității conform scorului pentru partea II+III a scalei UPDRS, modificările față de valorile inițiale nu au fost considerate relevante clinic.

Numai un singur pacient care a trecut la SIFROL comprimate cu eliberare prelungită, a manifestat o reacție adversă la medicament care a dus la întreruperea tratamentului.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu SIFROL la toate subgrupele de copii și adolescenți în boala Parkinson (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală, pramipexolul este absorbit rapid și complet. Biodisponibilitatea absolută este mai mare de 90%.

Într-un studiu clinic de fază I, în care au fost evaluate pramipexol comprimate cu eliberare imediată și pramipexol comprimate cu eliberare prelungită, administrate în condiții de repaus alimentar, concentrațiile plasmatice minime și maxime (C_{min} , C_{max}) și expunerea (ASC) au fost echivalente pentru aceeași doză zilnică de SIFROL comprimate cu eliberare prelungită administrată o dată pe zi și de SIFROL comprimate administrată în 3 prize.

În decurs de 24 ore, doza zilnică unică de SIFROL comprimate cu eliberare prelungită produce mai puțin frecvent fluctuații ale concentrațiilor plasmatice de pramipexol, comparativ cu aceeași doză zilnică de pramipexol comprimate cu eliberare imediată, administrată în trei prize pe zi.

Concentrația plasmatică maximă se atinge după circa 6 ore de la administrarea dozei unice de SIFROL comprimate cu eliberare prelungită. Starea de echilibru a expunerii se atinge după cel puțin 5 zile de tratament continuu.

Administrarea concomitentă cu alimente nu afectează, în general, biodisponibilitatea pramipexolului. Ingerarea unei mese bogate în grăsimi induce o creștere a concentrației plasmatice (C_{max}) de circa 24% după administrarea unei singure doze și de circa 20% după mai multe doze și o întârziere de circa 2 ore în timp pentru atingerea concentrației plasmatice la voluntari sănătoși. Expunerea totală (ASC) nu a fost afectată de administrarea concomitentă cu alimente. Creșterea (C_{max}) nu este considerată relevantă clinic. În studiile clinice de fază III, în care s-a stabilit siguranța și eficacitatea SIFROL comprimate cu eliberare prelungită, pacienții au fost instruiți să ia medicamentele indiferent de orarul meselor.

Deși greutatea corporală nu afectează ASC, s-a stabilit că influențează volumul de distribuție și, prin urmare, concentrațiile plasmatice maxime C_{max} . O scădere a greutății corporale cu 30 kg, va produce o creștere cu 45% a C_{max} . Cu toate acestea, în studii clinice de fază III la pacienți cu boală Parkinson s-a observat o influență nesemnificativă clinic a greutății corporale asupra efectului terapeutic și a tolerabilității SIFROL comprimate cu eliberare prelungită.

Pramipexolul are o cinetică liniară, iar concentrația plasmatică variază puțin interindividual.

Distribuție

La om, legarea pramipexolului de proteinele plasmatice este foarte mică (< 20%), iar volumul de distribuție mare (400 l). La șobolan au fost observate concentrații mari în țesutul cerebral (de aproximativ 8 ori mai mari decât cele plasmatice).

Metabolizare

La om, pramipexolul este metabolizat numai în mică măsură.

Eliminare

Excreția renală de pramipexol nemodificat reprezintă calea majoră de eliminare. Aproximativ 90% din doza marcată cu ^{14}C este eliminată pe cale renală, în timp ce mai puțin de 2% se regăsește în materiile fecale. Clearance-ul total al pramipexolului este de aproximativ 500 ml/minut, iar clearance-ul renal de aproximativ 400 ml/minut. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare ($t_{1/2}$) variază între 8 ore la persoanele tinere și 12 ore la persoanele vârstnice.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studii de toxicitate după doze repetate arată că pramipexolul are efecte funcționale, afectând mai ales SNC și funcția de reproducere la femele, datorate probabil exagerării efectelor farmacodinamice.

La cobai a fost observată scăderea tensiunii arteriale diastolice și sistolice și a frecvenței cardiace, iar la maimuță tendința la efecte hipotensive.

La șobolan și iepure au fost studiate efectele potențiale ale pramipexolului asupra funcției de reproducere. Pramipexolul nu a demonstrat efecte teratogene la șobolan și iepure, dar a manifestat efecte embriotoxice la șobolan, la doze maternotoxice. Din cauza speciilor de animale selectate și a parametrilor investigați limitați, reacțiile adverse ale pramipexolului asupra sarcinii și asupra fertilității la sexul masculin nu au fost pe deplin elucidate.

La șobolani a fost observată o întârziere în dezvoltarea sexuală (de exemplu separarea prepuțului și deschiderea vaginului). Nu se cunoaște relevanța acestei observații la om.

Pramipexolul nu este genotoxic. În cadrul unui studiu privind carcinogenitatea, la șobolanii de sex masculin au fost înregistrate hiperplazie a celulelor Leydig și adenoame, explicate prin efectul de inhibare a prolactinei de către pramipexol. Această observație nu prezintă relevanță clinică la om. Același studiu a arătat și că, la doze de 2 mg/kg (sare) sau mai mari, tratamentul cu pramipexol a fost asociat cu degenerescență retiniană la șobolanii albinoși. Aceste din urmă efecte nu au fost observate și la șobolanii pigmentați și nici în cadrul unui studiu de carcinogenitate cu durată de 2 ani la șoarecii albinoși sau la orice altă specie investigată.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Hipromeloză 2208
Amidon de porumb
Carbomer 941
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.
Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din OPA/aluminiu/PVC-aluminiu.
Fiecare blister cu folie termosudată conține 10 comprimate cu eliberare prelungită.

Cutii conținând 1, 3 sau 10 blistere cu folii termosudate (10, 30 sau 100 comprimate cu eliberare prelungită).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

SIFROL 0,26 mg comprimate cu eliberare prelungită
EU/1/97/050/013-015

SIFROL 0,52 mg comprimate cu eliberare prelungită
EU/1/97/050/016-018

SIFROL 1,05 mg comprimate cu eliberare prelungită
EU/1/97/050/019-021

SIFROL 1,57 mg comprimate cu eliberare prelungită
EU/1/97/050/028-030

SIFROL 2,1 mg comprimate cu eliberare prelungită
EU/1/97/050/022-024

SIFROL 2,62 mg comprimate cu eliberare prelungită
EU/1/97/050/031-033

SIFROL 3,15 mg comprimate cu eliberare prelungită
EU/1/97/050/025-027

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 14 Octombrie 1997
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 14 Octombrie 2007

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 – 61
59320 Ennigerloh
Germania

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie pliabilă

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

SIFROL 0,088 mg comprimate
pramipexol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține diclorhidrat de pramipexol monohidrat 0,125 mg echivalent cu pramipexol 0,088 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

30 comprimate
100 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

SIFROL 0,088 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

Blister

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

SIFROL 0,088 mg comprimate
pramipexol

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie pliabilă

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

SIFROL 0,18 mg comprimate
pramipexol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține diclorhidrat de pramipexol monohidrat 0,25 mg echivalent cu pramipexol 0,18 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

30 comprimate
100 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

SIFROL 0,18 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

Blister

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

SIFROL 0,18 mg comprimate
pramipexol

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie pliabilă

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

SIFROL 0,35 mg comprimate
pramipexol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține diclorhidrat de pramipexol monohidrat 0,5 mg echivalent cu pramipexol 0,35 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

30 comprimate
100 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

SIFROL 0,35 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

Blister

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

SIFROL 0,35 mg comprimate
pramipexol

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie pliabilă

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

SIFROL 0,7 mg comprimate
pramipexol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține diclorhidrat de pramipexol monohidrat 1,0 mg echivalent cu pramipexol 0,7 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

30 comprimate
100 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

SIFROL 0,7 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

Blister

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

SIFROL 0,7 mg comprimate
pramipexol

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie pliabilă

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

SIFROL 0,26 mg comprimate cu eliberare prelungită
pramipexol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține diclorhidrat de pramipexol monohidrat 0,375 mg echivalent cu pramipexol 0,26 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

10 comprimate cu eliberare prelungită
30 comprimate cu eliberare prelungită
100 comprimate cu eliberare prelungită

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
O dată pe zi.
A se înghiți comprimatul întreg, a nu se mesteca, diviza sau sfărâma.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/97/050/013 [10 comprimate cu eliberare prelungită]
EU/1/97/050/014 [30 comprimate cu eliberare prelungită]
EU/1/97/050/015 [100 comprimate cu eliberare prelungită]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

SIFROL 0,26 mg comprimate cu eliberare prelungită

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

Blister

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

SIFROL 0,26 mg comprimate cu eliberare prelungită
pramipexol

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie pliabilă

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

SIFROL 0,52 mg comprimate cu eliberare prelungită
pramipexol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține diclorhidrat de pramipexol monohidrat 0,75 mg echivalent cu pramipexol 0,52 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

10 comprimate cu eliberare prelungită
30 comprimate cu eliberare prelungită
100 comprimate cu eliberare prelungită

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
O dată pe zi.
A se înghiți comprimatul întreg, a nu se mesteca, diviza sau sfărâma.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/97/050/016 [10 comprimate cu eliberare prelungită]
EU/1/97/050/017 [30 comprimate cu eliberare prelungită]
EU/1/97/050/018 [100 comprimate cu eliberare prelungită]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

SIFROL 0,52 mg comprimate cu eliberare prelungită

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

Blister

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

SIFROL 0,52 mg comprimate cu eliberare prelungită
pramipexol

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie pliabilă

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

SIFROL 1,05 mg comprimate cu eliberare prelungită
pramipexol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține diclorhidrat de pramipexol monohidrat 1,5 mg echivalent cu pramipexol 1,05 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

10 comprimate cu eliberare prelungită
30 comprimate cu eliberare prelungită
100 comprimate cu eliberare prelungită

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
O dată pe zi.
A se înghiți comprimatul întreg, a nu se mesteca, diviza sau sfărâma.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/97/050/019 [10 comprimate cu eliberare prelungită]
EU/1/97/050/020 [30 comprimate cu eliberare prelungită]
EU/1/97/050/021 [100 comprimate cu eliberare prelungită]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

SIFROL 1,05 mg comprimate cu eliberare prelungită

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

Blister

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

SIFROL 1,05 mg comprimate cu eliberare prelungită
pramipexol

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie pliabilă

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

SIFROL 1,57 mg comprimate cu eliberare prelungită
pramipexol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține diclorhidrat de pramipexol monohidrat 2,25 mg echivalent cu pramipexol 1,57 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

10 comprimate cu eliberare prelungită
30 comprimate cu eliberare prelungită
100 comprimate cu eliberare prelungită

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
O dată pe zi.
A se înghiți comprimatul întreg, a nu se mesteca, diviza sau sfărâma.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/97/050/028 [10 comprimate cu eliberare prelungită]
EU/1/97/050/029 [30 comprimate cu eliberare prelungită]
EU/1/97/050/030 [100 comprimate cu eliberare prelungită]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

SIFROL 1,57 mg comprimate cu eliberare prelungită

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

Blister

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

SIFROL 1,57 mg comprimate cu eliberare prelungită
pramipexol

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie pliabilă

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

SIFROL 2,1 mg comprimate cu eliberare prelungită
pramipexol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține diclorhidrat de pramipexol monohidrat 3 mg echivalent cu pramipexol 2,1 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

10 comprimate cu eliberare prelungită
30 comprimate cu eliberare prelungită
100 comprimate cu eliberare prelungită

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
O dată pe zi.
A se înghiți comprimatul întreg, a nu se mesteca, diviza sau sfărâma.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/97/050/022 [10 comprimate cu eliberare prelungită]
EU/1/97/050/023 [30 comprimate cu eliberare prelungită]
EU/1/97/050/024 [100 comprimate cu eliberare prelungită]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

SIFROL 2,1 mg comprimate cu eliberare prelungită

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

Blister

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

SIFROL 2,1 mg comprimate cu eliberare prelungită
pramipexol

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie pliabilă

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

SIFROL 2,62 mg comprimate cu eliberare prelungită
pramipexol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține diclorhidrat de pramipexol monohidrat 3,75 mg echivalent cu pramipexol 2,62 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

10 comprimate cu eliberare prelungită
30 comprimate cu eliberare prelungită
100 comprimate cu eliberare prelungită

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
O dată pe zi.
A se înghiți comprimatul întreg, a nu se mesteca, diviza sau sfărâma.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/97/050/031 [10 comprimate cu eliberare prelungită]
EU/1/97/050/032 [30 comprimate cu eliberare prelungită]
EU/1/97/050/033 [100 comprimate cu eliberare prelungită]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

SIFROL 2,62 mg comprimate cu eliberare prelungită

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

Blister

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

SIFROL 2,62 mg comprimate cu eliberare prelungită
pramipexol

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie pliabilă

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

SIFROL 3,15 mg comprimate cu eliberare prelungită
pramipexol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține diclorhidrat de pramipexol monohidrat 4,5 mg echivalent cu pramipexol 3,15 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

10 comprimate cu eliberare prelungită
30 comprimate cu eliberare prelungită
100 comprimate cu eliberare prelungită

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
O dată pe zi.
A se înghiți comprimatul întreg, a nu se mesteca, diviza sau sfărâma.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/97/050/025 [10 comprimate cu eliberare prelungită]
EU/1/97/050/026 [30 comprimate cu eliberare prelungită]
EU/1/97/050/027 [100 comprimate cu eliberare prelungită]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

SIFROL 3,15 mg comprimate cu eliberare prelungită

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

Blister

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

SIFROL 3,15 mg comprimate cu eliberare prelungită
pramipexol

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

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

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este SIFROL și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați SIFROL
3. Cum să luați SIFROL
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează SIFROL
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este SIFROL și pentru ce se utilizează

SIFROL conține substanța activă pramipexol și aparține unui grup de medicamente cunoscute ca agoniști de dopamină, care stimulează receptorii din creier ai dopaminei. Stimularea receptorilor dopaminei declanșează impulsuri nervoase în creier, ceea ce ajută la controlul mișcărilor corpului.

SIFROL este utilizat pentru:

- tratamentul simptomelor formei primare a bolii Parkinson la adulți. El poate fi utilizat singur sau în asociere cu levodopa (alt medicament indicat în boala Parkinson).
- tratamentul simptomelor de intensitate medie sau severă a sindromului picioarelor neliniștite la adulți.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați SIFROL

Nu luați SIFROL

- dacă sunteți alergic la pramipexol sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să luați SIFROL, adresați-vă medicului dumneavoastră. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți (ați avut) sau ați manifestat orice afecțiune medicală sau simptom, în special vreuna dintre următoarele:

- Afecțiune renală
- Halucinații (vedeți, auziți sau simțiți lucruri care nu există). Majoritatea halucinațiilor sunt vizuale.

- Dischinezii (de exemplu mișcări involuntare, anormale ale extremităților membrelor). Dacă aveți o formă avansată a bolii Parkinson și, de asemenea, luați levodopa, este posibil să manifestați dischinezii în perioada de creștere a dozei de SIFROL.
- Distonie (imposibilitatea de a vă menține corpul și gâtul în poziție dreaptă și verticală (distonie axială)). În special, este posibil să prezentați flexiune (îndoire) spre în față a capului și a gâtului (numită și antecolis), îndoire spre înainte a părții inferioare a spatelui (numită și camptocormie) sau îndoire a spatelui înspre lateral (numită și pleurotonus sau sindrom Pisa).
- Somnolență sau episoade de somn cu debut brusc
- Psihoză (de exemplu comparabilă cu simptomele schizofreniei)
- Afectarea vederii. Trebuie să faceți consultații oftalmologice regulate pe durata tratamentului cu SIFROL.
- Afecțiuni severe cardiace sau ale vaselor sanguine. Veți avea nevoie să vă fie verificată tensiunea arterială în mod regulat, în special la începutul tratamentului. Acest lucru este necesar pentru a evita hipotensiunea arterială ortostatică (o scădere bruscă a tensiunii arteriale când vă ridicați în picioare)
- Amplificarea sindromului picioarelor neliniștite. Dacă observați că simptomele încep seara mai devreme decât de obicei (sau chiar după amiaza), sunt mai intense sau implică porțiuni mai mari ale membrelor afectate sau alte extremități. Medicul dumneavoastră vă poate scădea doza sau vă poate opri tratamentul.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră sau membrii familiei/persoanele care vă au în îngrijire observați că manifestați dorințe/nevoi de a vă comporta într-un mod neobișnuit pentru dumneavoastră și nu puteți rezista impulsurilor, nevoii sau tentației de a desfășura anumite acțiuni care v-ar putea face rău dumneavoastră sau celor din jur. Acestea se numesc tulburări de control ale impulsurilor și pot include tulburări comportamentale precum dependențe de jocuri de noroc, mâncatul sau cumpărăturile în exces, o preocupare anormală pentru sex cu o intensificare a gândurilor și sentimentelor de natură sexuală. Medicul dumneavoastră poate fi nevoit să vă modifice doza sau să vă oprească tratamentul.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră sau membrii familiei/persoanele care vă au în îngrijire observați că manifestați episoade maniacale (agitație, senzație de euforie sau hiperexcitare) sau delir (scăderea gradului de conștientizare, confuzie sau pierderea simțului realității). Medicul dumneavoastră poate fi nevoit să vă modifice doza sau să vă oprească tratamentul.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă manifestați simptome cum sunt depresie, apatie, anxietate, oboseală, transpirații sau durere după oprirea sau reducerea tratamentului cu SIFROL. Dacă problemele persistă mai mult de câteva săptămâni, poate fi necesar ca medicul să vă ajusteze tratamentul.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă apare imposibilitatea de a vă menține corpul și gâtul în poziție dreaptă și verticală (distonie axială). În aceste cazuri, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă ajusteze sau schimbe tratamentul.

Copii și adolescenți

Nu se recomandă SIFROL la copii sau adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

SIFROL împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acest lucru include medicamente, preparate vegetale, produse alimentare dietetice sau suplimente alimentare care v-au fost eliberate fără prescripție medicală.

Trebuie să evitați să luați SIFROL împreună cu medicamente antipsihotice.

Vă rugăm să aveți grijă dacă luați următoarele medicamente:

- cimetidină (pentru tratarea acidității în exces din stomac și a ulcerului gastric)

- amantadină (care poate fi utilizată pentru tratamentul bolii Parkinson)
- mexiletină (pentru tratamentul bătailor neregulate ale inimii, o afecțiune numită aritmie ventriculară)
- zidovudină (care poate fi utilizată pentru tratamentul sindromului imunodeficienței dobândite (SIDA), o boală a sistemului imunitar uman)
- cisplatină (pentru tratarea diferitelor tipuri de cancer)
- chinină (care poate fi utilizată pentru a preveni apariția crampelor dureroase din timpul nopții la nivelul picioarelor și pentru tratamentul unei forme de malarie, cunoscută drept malarie tropică (malarie terță malignă))
- procainamidă (pentru tratamentul bătailor neregulate ale inimii)

Dacă luați levodopa, se recomandă reducerea dozei de levodopa la începerea tratamentului cu SIFROL.

Trebuie să fiți atenți dacă luați orice medicament care vă calmează (are un efect sedativ) sau dacă consumați băuturi alcoolice. În aceste cazuri, SIFROL poate să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

SIFROL împreună cu alimente, băuturi și alcool

Trebuie să fiți atenți dacă consumați băuturi alcoolice în timpul tratamentului cu SIFROL. SIFROL poate fi utilizat cu sau fără alimente.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră dacă trebuie să continuați să luați SIFROL.

Nu se cunosc efectele SIFROL asupra sănătății fătului. De aceea, nu luați SIFROL dacă sunteți gravidă decât dacă medicul dumneavoastră vă recomandă aceasta.

SIFROL nu trebuie utilizat în timpul alăptării. SIFROL poate să determine reducerea cantității de lapte produs. De asemenea, poate trece în lapte și astfel să ajungă la copilul dumneavoastră. Dacă utilizarea de SIFROL este absolut necesară, alăptarea trebuie întreruptă.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

SIFROL poate produce halucinații (vedeți, auziți sau simțiți lucruri care în realitate nu sunt prezente). Dacă sunteți afectat în acest sens, nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje.

SIFROL a fost asociat cu somnolență și episoade de somn cu debut brusc, în special la pacienți cu boală Parkinson. Dacă manifestați astfel de reacții adverse nu trebuie să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje. Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă vi se întâmplă acest lucru.

3. Cum să luați SIFROL

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur. Medicul vă va face recomandări despre modul corect de administrare.

Puteti să luați SIFROL cu sau fără alimente. Înghițiți comprimatele cu un pahar cu apă.

Boala Parkinson

Doza zilnică trebuie divizată în 3 doze egale.

În prima săptămână, doza uzuală este de 1 comprimat SIFROL 0,088 mg de trei ori pe zi (echivalentul unei doze de 0,264 mg pe zi):

	Prima săptămână
Număr de comprimate	1 comprimat SIFROL 0,088 mg de trei ori pe zi
Doză zilnică totală (mg)	0,264

Doza zilnică va fi crescută de către medicul dumneavoastră la fiecare 5 - 7 zile, până ce simptomele sunt sub control (tratamentul de întreținere).

	a 2 a săptămână	a 3 a săptămână
Număr de comprimate	1 comprimat SIFROL 0,18 mg de trei ori pe zi SAU 2 comprimate SIFROL 0,088 mg de trei ori pe zi	1 comprimat SIFROL 0,35 mg de trei ori pe zi SAU 2 comprimate SIFROL 0,18 mg de trei ori pe zi
Doză zilnică totală (mg)	0,54	1,1

Doza uzuală de întreținere este de 1,1 mg pe zi. Cu toate acestea, este posibil să fie necesară o creștere și mai mare a dozei. Dacă este necesar, medicul dumneavoastră vă poate crește doza până la un maxim de 3,3 mg pramipexol pe zi. Este posibilă și o doză de întreținere mai mică de trei comprimate SIFROL 0,088 mg pe zi.

	Doză minimă de întreținere	Doză maximă de întreținere
Număr de comprimate	1 comprimat SIFROL 0,088 mg de trei ori pe zi	1 comprimat SIFROL 0,7 mg și 1 comprimat SIFROL 0,35 mg de trei ori pe zi
Doză zilnică totală (mg)	0,264	3,15

Pacienți cu afecțiune renală

Dacă aveți funcția rinichilor moderat sau sever afectată, medicul vă va recomanda o doză mai mică. În acest caz, este posibil să luați comprimatele doar o dată sau de două ori pe zi. Dacă funcția rinichilor este moderat afectată, doza inițială obișnuită este de 1 comprimat SIFROL 0,088 mg de două ori pe zi. Dacă funcția rinichilor este sever afectată, doza inițială obișnuită este de 1 comprimat SIFROL 0,088 mg pe zi.

Sindromul picioarelor neliniștite

Doza este luată de obicei o dată pe zi, seara, cu 2-3 ore înainte de culcare.

În prima săptămână, doza uzuală este de 1 comprimat SIFROL 0,088 mg o dată pe zi (echivalentul unei doze de 0,088 mg pe zi).

	Prima săptămână
Număr de comprimate	1 comprimat SIFROL 0,088 mg
Doză zilnică totală (mg)	0,088

Doza zilnică va fi crescută de către medicul dumneavoastră la fiecare 4 – 7 zile, până ce simptomele sunt sub control (tratamentul de întreținere).

	a 2 a săptămână	a 3 a săptămână	a 4 a săptămână
Număr de comprimate	1 comprimat SIFROL 0,18 mg SAU 2 comprimate SIFROL 0,088 mg	1 comprimat SIFROL 0,35 mg SAU 2 comprimate SIFROL 0,18 mg SAU 4 comprimate SIFROL 0,088 mg	1 comprimat SIFROL 0,35 mg și 1 comprimat SIFROL 0,18 mg SAU 3 comprimate SIFROL 0,18 mg SAU 6 comprimate SIFROL 0,088 mg
Doză zilnică totală (mg)	0,18	0,35	0,54

Doza zilnică nu trebuie să depășească 6 comprimate SIFROL 0,088 mg sau o doză de 0,54 mg (0,75 mg pramipexol sub formă de sare).

Dacă întrerupeți administrarea comprimatelor pentru mai mult de două zile și doriți să reîncepeți tratamentul, trebuie să începeți din nou cu doza minimă. Puteți apoi să creșteți din nou doza, cum ați făcut prima dată. Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări.

Medicul dumneavoastră vă va reevalua tratamentul după 3 luni pentru a decide dacă veți continua sau nu tratamentul.

Pacienți cu afecțiune renală

Dacă aveți funcția rinichilor sever afectată, este posibil ca SIFROL să nu fie tratamentul adecvat pentru dumneavoastră.

Dacă luați mai mult SIFROL decât trebuie

Dacă accidental luați mai multe comprimate,

- trebuie să vă anunțați medicul sau să mergeți imediat la cea mai apropiată unitate medicală – departamentul de primiri urgențe pentru consult.
- puteți manifesta vărsături, agitație sau oricare dintre reacțiile adverse care sunt descrise la pct. 4 „Reacții adverse posibile”.

Dacă uitați să luați SIFROL

Nu vă îngrijorați. Lăsați deoparte complet aceea doză și luați-vă următoarea doză la timp. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați SIFROL

Nu încetați să luați SIFROL fără să vorbiți mai întâi cu medicul dumneavoastră. Dacă trebuie să încetați să luați acest medicament, medicul dumneavoastră vă va reduce doza treptat. Acest lucru micșorează riscul de agravare al simptomelor.

Dacă suferiți de boala Parkinson, tratamentul cu SIFROL nu trebuie întrerupt brusc. O întrerupere bruscă poate determina apariția unei afecțiuni medicale denumite sindrom neuroleptic malign, care poate reprezenta un risc major pentru sănătatea dumneavoastră. Simptomele includ:

- achinezie (absența mișcărilor musculare)
- rigiditate musculară
- febră
- tensiune arterială instabilă
- tahicardie (creșterea frecvenței bătăilor inimii)
- confuzie

- reducerea nivelului de conștiență (de exemplu comă)

Dacă opriți administrarea SIFROL sau reduceți doza, este posibil să apară o afecțiune medicală numită sindrom de sevraj la oprirea administrării agonistului dopaminei. Simptomele includ depresie, apatie, anxietate, oboseală, transpirație sau durere. Dacă manifestați aceste simptome, trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Reacțiile adverse au fost clasificate, în ceea ce privește frecvența, utilizând următoarea convenție:

Foarte frecvente:	pot afecta mai mult de 1 din 10 utilizatori
Frecvente:	pot afecta până la 1 din 10 utilizatori
Mai puțin frecvente:	pot afecta până la 1 din 100 utilizatori
Rare:	pot afecta până la 1 din 1 000 utilizatori
Foarte rare:	pot afecta până la 1 din 10 000 utilizatori
Cu frecvență necunoscută:	Frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile

Dacă suferiți de boala Parkinson, puteți manifesta următoarele reacții adverse:

Foarte frecvente:

- Dischinezie (de exemplu mișcări involuntare, anormale ale extremităților membrelor)
- Somnolență
- Amețeli
- Greață (senzație de rău)

Frecvente:

- Impulsul de a vă comporta într-un mod neobișnuit
- Halucinații (vedeți, auziți sau simțiți lucruri care nu există)
- Confuzie
- Oboseală
- Lipsă de somn (insomnie)
- Exces de lichid, mai ales la nivelul picioarelor (edem periferic)
- Durere de cap
- Hipotensiune arterială (presiune sanguină scăzută)
- Vise neobișnuite
- Constipație
- Alterare a vederii
- Vărsături (stare de rău)
- Pierdere în greutate, inclusiv scăderea apetitului alimentar

Mai puțin frecvente:

- Paranoia (de exemplu frică excesivă pentru propria persoană)
- Delir
- Somnolență excesivă în timpul zilei și episoade de somn cu debut brusc
- Amnezie (tulburări de memorie)
- Hiperchinezie (creșterea numărului de mișcări și imposibilitatea de a sta liniștit)

- Creștere în greutate
- Reacții alergice (de exemplu erupție cutanată, mâncărime, reacție de hipersensibilitate)
- Leșin
- Insuficiență cardiacă (probleme la nivelul inimii care pot provoca scurtarea respirației sau umflarea gleznelor)*.
- Secreție inadecvată de hormon antidiuretic*
- Neliniște
- Dispnee (dificultăți în respirație)
- Sughițuri
- Pneumonie (infecție a plămânilor)
- Incapacitatea de a rezista impulsurilor, nevoii sau tentației de a desfășura o activitate care ar putea să vă facă rău dumneavoastră sau celorlalți, care pot include:
 - Dependență patologică de jocuri de noroc, indiferent de posibilele consecințe asupra dumneavoastră sau a familiei.
 - Modificarea sau creșterea apetitului sau comportamentului sexual cu consecințe semnificative asupra dumneavoastră sau a celorlalți, de exemplu creșterea dorinței sexuale
 - Dorință necontrolată pentru cumpărături sau cheltuieli
 - Creșterea apetitului alimentar (consumul de cantități mari de alimente într-o perioadă scurtă de timp) sau dorință necontrolată/compulsivă de a mânca (consumul de alimente mai mare decât în mod normal și mai mult decât este necesar pentru a satisface foamea)*
- Delir (scăderea gradului de conștientizare, confuzie, pierderea simțului realității)

Rare:

- Episoade maniacale (agitație, senzație de euforie sau hiperexcitare)
- Ereție peniană spontană

Cu frecvență necunoscută:

- După oprirea sau reducerea tratamentului cu SIFROL: pot apărea depresie, apatie, anxietate, oboseală, transpirații sau durere (numit sindrom de sevraj la oprirea administrării agonistului dopaminei sau DAWS (*dopamine agonist withdrawal syndrome*)).

Spuneți medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre aceste manifestări; acesta va discuta modalitățile de gestionare sau de a reduce aceste simptome.

Pentru reacțiile adverse marcate cu * o estimare precisă a frecvenței nu este posibilă, deoarece aceste reacții adverse nu au fost observate în studiile clinice, ce au inclus 2 762 pacienți tratați cu pramipexol. Categoria de frecvență este posibil să nu fie mai mare decât „mai puțin frecvente”.

Dacă suferiți de sindromul picioarelor neliniștite, puteți să manifestați următoarele reacții adverse:

Foarte frecvente:

- Greață (senzație de rău)
- Simptome care apar mai devreme decât de obicei, sunt mai intense sau implică și alte membre (amplificarea sindromului picioarelor neliniștite)

Frecvente:

- Modificări ale ritmului somnului, cum sunt insomnie și somnolență
- Oboseală (surmenare)
- Dureri de cap
- Vise neobișnuite
- Constipație
- Amețeli
- Vărsături (stare de rău)

Mai puțin frecvente:

- Impuls de a se comporta într-un mod neobișnuit*
- Insuficiență cardiacă (probleme la nivelul inimii care pot provoca scurtarea respirației sau umflarea gleznelor)*.
- Secreție inadecvată de hormon antidiuretic*
- Dischinezie (de exemplu mișcări involuntare, anormale ale extremităților membrelor)
- Hiperchinezie (creșterea numărului de mișcări și imposibilitatea de a sta liniștit)*
- Paranoia (de exemplu frică excesivă pentru propria persoană)*
- Delir*
- Amnezie (tulburare de memorie)*
- Halucinații (vedeți, auziți sau simțiți lucruri care nu există)
- Confuzie
- Somnolență excesivă în timpul zilei și episoade de somn cu debut brusc
- Creștere în greutate
- Hipotensiune arterială (presiune sanguină scăzută)
- Exces de lichid, mai ales la nivelul picioarelor (edem periferic)
- Reacții alergice (de exemplu erupție cutanată, mâncărime, reacție de hipersensibilitate)
- Leșin
- Neliniște
- Alterare a vederii
- Pierdere în greutate, inclusiv scăderea apetitului alimentar
- Dispnee (dificultăți în respirație)
- Sughițuri
- Pneumonie (infecție a plămânilor)*
- Incapacitatea de a rezista impulsurilor, nevoii sau tentației de a desfășura o activitate care ar putea să vă facă rău dumneavoastră sau celorlalți, care pot include:
- Dependență patologică de jocuri de noroc, indiferent de posibilele consecințe asupra dumneavoastră sau a familiei.
- Modificarea sau creșterea apetitului sau comportamentului sexual cu consecințe semnificative asupra dumneavoastră sau a celorlalți, de exemplu creșterea dorinței sexuale
- Dorință necontrolată pentru cumpărături sau cheltuieli
- Creșterea apetitului alimentar (consumul de cantități mari de alimente într-o perioadă scurtă de timp) sau dorință necontrolată/compulsivă de a mânca (consumul de alimente mai mare decât în mod normal și mai mult decât este necesar pentru a satisface foamea)*
- Episoade maniacale (agitație, senzație de euforie sau hiperexcitare)*
- Delir (scăderea gradului de conștientizare, confuzie, pierderea simțului realității)*

Rare:

- Ereție peniană spontană

Cu frecvență necunoscută:

- După oprirea sau reducerea tratamentului cu SIFROL: pot apărea depresie, apatie, anxietate, oboseală, transpirații sau durere (numit sindrom de sevraj la oprirea administrării agonistului dopaminei sau DAWS (*dopamine agonist withdrawal syndrome*)).

Spuneți medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre aceste manifestări; acesta va discuta modalitățile de gestionare sau de a reduce aceste simptome.

Pentru reacțiile adverse marcate cu * o estimare precisă a frecvenței nu este posibilă, deoarece aceste reacții adverse nu au fost observate în studiile clinice, ce au inclus 1 395 pacienți tratați cu pramipexol. Categoria de frecvență este posibil să nu fie mai mare decât „mai puțin frecvente”.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează SIFROL

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține SIFROL

Substanța activă este pramipexol

Fiecare comprimat conține pramipexol bază 0,088 mg, 0,18 mg, 0,35 mg sau 0,7 mg sub formă de diclorhidrat de pramipexol monohidrat 0,125 mg, 0,25 mg, 0,5 mg sau respectiv 1 mg.

Celelalte componente sunt: manitol, amidon de porumb, dioxid de siliciu coloidal, povidonă K 25, stearat de magneziu.

Cum arată SIFROL și conținutul ambalajului

SIFROL 0,088 mg comprimate sunt albe, de formă rotundă, plate și fără a fi marcate cu o linie pentru a fi divizate în două jumătăți.

SIFROL 0,18 mg comprimate și SIFROL 0,35 mg comprimate sunt albe, de formă ovală și plate. Comprimatele prezintă linii mediane pe ambele fețe și pot fi rupte în jumătate.

SIFROL 0,7 mg comprimate sunt albe, de formă rotundă și plate. Comprimatele prezintă linii mediane pe ambele fețe și pot fi rupte în jumătate.

Toate comprimatele au sigla companiei Boehringer Ingelheim ștanțată pe o față și codurile P6, P7, P8 sau P9 pe cealaltă față reprezentând concentrațiile comprimatelor, respectiv 0,088 mg, 0,18 mg, 0,35 mg și 0,7 mg.

Toate concentrațiile de SIFROL sunt disponibile în blistere din aluminiu cu folie termosudată a câte 10 comprimate per folie termosudată, în cutii care conțin 3 sau 10 blistere cu folie termosudată (30 sau 100 comprimate). Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 – 61
59320 Ennigerloh
Germania

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 8900

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark A/S NUF
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena – Sucursala București
Tel: +40 21 302 2800

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor ehf.
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

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

Prospect: Informații pentru utilizator

SIFROL 0,26 mg comprimate cu eliberare prelungită
SIFROL 0,52 mg comprimate cu eliberare prelungită
SIFROL 1,05 mg comprimate cu eliberare prelungită
SIFROL 1,57 mg comprimate cu eliberare prelungită
SIFROL 2,1 mg comprimate cu eliberare prelungită
SIFROL 2,62 mg comprimate cu eliberare prelungită
SIFROL 3,15 mg comprimate cu eliberare prelungită
pramipexol

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este SIFROL și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați SIFROL
3. Cum să luați SIFROL
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează SIFROL
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este SIFROL și pentru ce se utilizează

SIFROL conține substanța activă pramipexol și aparține unui grup de medicamente cunoscute ca agoniști de dopamină, care stimulează receptorii din creier ai dopaminei. Stimularea receptorilor dopaminei declanșează impulsuri nervoase în creier, ceea ce ajută la controlul mișcărilor corpului.

SIFROL este utilizat pentru tratamentul simptomelor formei primare a bolii Parkinson la adulți. El poate fi utilizat singur sau în asociere cu levodopa (alt medicament indicat în boala Parkinson).

2. Ce trebuie să știți înainte să luați SIFROL

Nu luați SIFROL

- dacă sunteți alergic la pramipexol sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să luați SIFROL, adresați-vă medicului dumneavoastră. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți (ați avut) sau ați manifestat orice afecțiune medicală sau simptom, în special vreuna dintre următoarele:

- Afecțiune renală
- Halucinații (vedeți, auziți sau simțiți lucruri care nu există). Majoritatea halucinațiilor sunt vizuale.

- Dischinezii (de exemplu mișcări involuntare, anormale ale extremităților membrelor). Dacă aveți o formă avansată a bolii Parkinson și, de asemenea, luați levodopa, este posibil să manifestați dischinezii în perioada de creștere a dozei de SIFROL.
- Distonie (imposibilitatea de a vă menține corpul și gâtul în poziție dreaptă și verticală (distonie axială)). În special, este posibil să prezentați flexiune (îndoire) spre în față a capului și a gâtului (numită și antecolis), îndoire spre înainte a părții inferioare a spatelui (numită și camptocormie) sau îndoire a spatelui înspre lateral (numită și pleurotonus sau sindrom Pisa).
- Somnolență sau episoade de somn cu debut brusc
- Psihoză (de exemplu comparabilă cu simptomele schizofreniei)
- Afectarea vederii. Trebuie să faceți consultații oftalmologice regulate pe durata tratamentului cu SIFROL.
- Afecțiuni severe cardiace sau ale vaselor sanguine. Veți avea nevoie să vă fie verificată tensiunea arterială în mod regulat, în special la începutul tratamentului. Acest lucru este necesar pentru a evita hipotensiunea arterială ortostatică (o scădere bruscă a tensiunii arteriale când vă ridicați în picioare).

Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră sau membrii familiei/persoanele care vă au în îngrijire observați că manifestați dorințe/nevoi de a vă comporta într-un mod neobișnuit pentru dumneavoastră și nu puteți rezista impulsurilor, nevoii sau tentației de a desfășura anumite acțiuni care v-ar putea face rău dumneavoastră sau celor din jur. Acestea se numesc tulburări de control ale impulsurilor și pot include tulburări comportamentale precum dependențe de jocuri de noroc, mâncatul sau cumpărăturile în exces, o preocupare anormală pentru sex cu o intensificare a gândurilor și sentimentelor de natură sexuală. Medicul dumneavoastră poate fi nevoit să vă modifice doza sau să vă oprească tratamentul.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră sau membrii familiei/persoanele care vă au în îngrijire observați că manifestați episoade maniacale (agitație, senzație de euforie sau hiperexcitare) sau delir (scăderea gradului de conștientizare, confuzie sau pierderea simțului realității). Medicul dumneavoastră poate fi nevoit să vă modifice doza sau să vă oprească tratamentul.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă manifestați simptome cum sunt depresie, apatie, anxietate, oboseală, transpirații sau durere după oprirea sau reducerea tratamentului cu SIFROL. Dacă problemele persistă mai mult de câteva săptămâni, poate fi necesar ca medicul să vă ajusteze tratamentul.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă apare imposibilitatea de a vă menține corpul și gâtul în poziție dreaptă și verticală (distonie axială). În aceste cazuri, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă ajusteze sau schimbe tratamentul.

SIFROL comprimate cu eliberare prelungită se prezintă sub formă de comprimat special conceput, din care substanța activă se eliberează treptat, după ce comprimatul a fost înghițit. Părți din comprimat pot fi uneori eliminate și observate în scaun (materii fecale) și pot să aibă aspectul unui comprimat întreg. Spuneți medicului dumneavoastră dacă observați bucăți de comprimat în materiile fecale.

Copii și adolescenți

Nu se recomandă SIFROL la copii sau adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

SIFROL împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acest lucru include medicamente, preparate vegetale, produse alimentare dietetice sau suplimente alimentare care v-au fost eliberate fără prescripție medicală.

Trebuie să evitați să luați SIFROL împreună cu medicamente antipsihotice.

Vă rugăm să aveți grijă dacă luați următoarele medicamente:

- cimetidină (pentru tratarea acidității în exces din stomac și a ulcerului gastric)
- amantadină (care poate fi utilizată în tratamentul bolii Parkinson)
- mexiletină (pentru tratamentul bătailor neregulate ale inimii, o afecțiune numită aritmie ventriculară)
- zidovudină (care poate fi utilizată pentru tratamentul sindromului imunodeficienței dobândite (SIDA), o boală a sistemului imunitar uman)
- cisplatină (pentru tratarea diferitelor tipuri de cancer)
- chinină (care poate fi utilizată pentru a preveni apariția crampelor dureroase din timpul nopții la nivelul picioarelor și pentru tratamentul unei forme de malarie, cunoscută drept malarie tropică (malarie terță malignă))
- procainamidă (pentru tratamentul bătailor neregulate ale inimii)

Dacă luați levodopa, se recomandă reducerea dozei de levodopa la începerea tratamentului cu SIFROL.

Trebuie să fiți atenți dacă luați orice medicament care vă calmează (are un efect sedativ) sau dacă consumați băuturi alcoolice. În aceste cazuri, SIFROL poate să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

SIFROL împreună cu alimente, băuturi și alcool

Trebuie să fiți atenți dacă consumați băuturi alcoolice în timpul tratamentului cu SIFROL. SIFROL poate fi utilizat cu sau fără alimente.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră dacă trebuie să continuați să luați SIFROL.

Nu se cunosc efectele SIFROL asupra sănătății fătului. De aceea, nu luați SIFROL dacă sunteți gravidă, decât dacă medicul dumneavoastră vă recomandă aceasta.

SIFROL nu trebuie utilizat în timpul alăptării. SIFROL poate să determine reducerea cantității de lapte produs. De asemenea, poate trece în lapte și astfel să ajungă la copilul dumneavoastră. Dacă utilizarea de SIFROL este absolut necesară, alăptarea trebuie întreruptă.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

SIFROL poate produce halucinații (vedeți, auziți sau simțiți lucruri care în realitate nu sunt prezente). Dacă sunteți afectat în acest sens, nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje.

SIFROL a fost asociat cu somnolență și episoade de somn cu debut brusc, în special la pacienți cu boală Parkinson. Dacă manifestați astfel de reacții adverse nu trebuie să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje. Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă vi se întâmplă acest lucru.

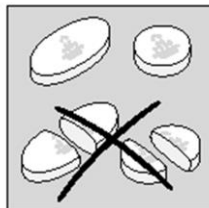
3. Cum să luați SIFROL

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur. Medicul vă va face recomandări despre modul corect de administrare.

Luați SIFROL comprimate cu eliberare prelungită numai o dată pe zi și în fiecare zi aproximativ la aceeași oră.

Puteti să luați SIFROL cu sau fără alimente. Înghițiți comprimatele întregi cu un pahar cu apă.

Nu mestecați, rupeți sau zdrobiți comprimatele cu eliberare prelungită. Dacă faceți acest lucru există pericolul să apară un supradozaj deoarece medicamentul poate fi eliberat în corpul dumneavoastră prea repede.



În prima săptămână, doza uzuală zilnică este de 0,26 mg pramipexol. Doza zilnică va fi crescută de către medicul dumneavoastră la fiecare 5 - 7 zile, până ce simptomele sunt sub control (tratamentul de întreținere)

Schema creșterii dozei de SIFROL comprimate cu eliberare prelungită		
Săptămâna	Doza zilnică(mg)	Număr de comprimate
1	0,26	Un comprimat cu eliberare prelungită SIFROL 0,26 mg
2	0,52	Un comprimat cu eliberare prelungită SIFROL 0,52 mg SAU Două comprimate cu eliberare prelungită SIFROL 0,26 mg
3	1,05	Un comprimat cu eliberare prelungită SIFROL 1,05 mg SAU Două comprimate cu eliberare prelungită SIFROL 0,52 mg SAU Patru comprimate cu eliberare prelungită SIFROL 0,26 mg.

Doza uzuală de întreținere este de 1,05 mg pe zi. Cu toate acestea, este posibil să fie necesară o creștere și mai mare a dozei. Dacă este necesar, medicul dumneavoastră vă poate crește doza până la un maxim de 3,15 mg pramipexol pe zi. Este posibilă și o doză de întreținere mai mică, de un comprimat cu eliberare prelungită SIFROL 0,26 mg.

Pacienți cu afecțiune renală

Dacă aveți funcția rinichilor afectată, medicul vă poate recomanda să luați doza obișnuită de început de 0,26 mg comprimate cu eliberare prelungită o dată la două zile în prima săptămână. După aceasta, medicul dumneavoastră poate crește frecvența administrării la un comprimat cu eliberare prelungită de 0,26 mg o dată pe zi. Dacă este necesară o nouă creștere a dozei, medicul dumneavoastră o poate ajusta în pași de 0,26 mg pramipexol.

Dacă aveți probleme grave cu rinichii, medicul dumneavoastră poate fi nevoit să vă schimbe tratamentul cu un medicament diferit care să conțină pramipexol. Dacă pe parcursul tratamentului problemele dumneavoastră renale se agravează trebuie să vă contactați medicul cât mai curând posibil.

Dacă vă schimbați tratamentul de la SIFROL comprimate cu eliberare imediată

Medicul dumneavoastră vă va stabili doza de SIFROL comprimate cu eliberare prelungită pe baza dozei de SIFROL comprimate cu eliberare imediată pe care o luați.

Cu o zi înainte de schimbarea tratamentului, luați SIFROL comprimate cu eliberare imediată ca de obicei. Dimineața următoare luați doza de SIFROL comprimate cu eliberare prelungită și nu mai luați SIFROL comprimate cu eliberare imediată.

Dacă luați mai mult SIFROL decât trebuie

Dacă accidental luați mai multe comprimate,

- trebuie să vă anunțați medicul sau să mergeți imediat la cea mai apropiată unitate medicală – departamentul de primiri urgențe pentru consult.
- puteți manifesta vărsături, agitație sau oricare dintre reacțiile adverse care sunt descrise la pct. 4 „Reacții adverse posibile”.

Dacă uitați să luați SIFROL

Dacă uitați să luați o doză de SIFROL, dar vă reamintiți în interval de 12 ore față de momentul obișnuit de administrare, luați imediat doza și apoi luați următoarea doză la ora obișnuită.

Dacă uitați să luați o doză pentru mai mult de 12 ore, luați următoarea doză individuală la ora obișnuită.

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați SIFROL

Nu încetați să luați SIFROL fără să vorbiți mai întâi cu medicul dumneavoastră. Dacă trebuie să încetați să luați acest medicament, medicul dumneavoastră vă va reduce doza treptat. Acest lucru micșorează riscul de agravare al simptomelor.

Dacă suferiți de boala Parkinson, tratamentul cu SIFROL nu trebuie întrerupt brusc. O întrerupere bruscă poate determina apariția unei afecțiuni medicale denumite sindrom neuroleptic malign, care poate reprezenta un risc major pentru sănătatea dumneavoastră. Simptomele includ:

- achinezie (absența mișcărilor musculare)
- rigiditate musculară
- febră
- tensiune arterială instabilă
- tahicardie (creșterea frecvenței bătăilor inimii)
- confuzie
- reducerea nivelului de conștiență (de exemplu comă)

Dacă opriți administrarea SIFROL sau reduceți doza, este posibil să apară o afecțiune medicală numită sindrom de sevraj la oprirea administrării agonistului dopaminei. Simptomele includ depresie, apatie, anxietate, oboseală, transpirație sau durere. Dacă manifestați aceste simptome, trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Reacțiile adverse au fost clasificate, în ceea ce privește frecvența, utilizând următoarea convenție:

Foarte frecvente:	pot afecta mai mult de 1 din 10 utilizatori
Frecvente:	pot afecta până la 1 din 10 utilizatori
Mai puțin frecvente:	pot afecta până la 1 din 100 utilizatori
Rare:	pot afecta până la 1 din 1 000 utilizatori
Foarte rare:	pot afecta până la 1 din 10 000 utilizatori
Cu frecvență necunoscută:	Frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile

Puteți manifesta următoarele reacții adverse:

Foarte frecvente:

- Dischinezie (de exemplu mișcări involutare, anormale ale extremităților membrelor)
- Somnolență
- Amețeli
- Greață (senzație de rău)

Frecvente:

- Impulsul de a vă comporta într-un mod neobișnuit
- Halucinații (vedeți, auziți sau simțiți lucruri care nu există)
- Confuzie
- Oboseală
- Lipsă de somn (insomnie)
- Exces de lichid, mai ales la nivelul picioarelor (edem periferic)
- Durere de cap
- Hipotensiune arterială (presiune sanguină scăzută)
- Vise neobișnuite
- Constipație
- Alterare a vederii
- Vărsături (stare de rău)
- Pierdere în greutate, inclusiv scăderea apetitului alimentar

Mai puțin frecvente:

- Paranoia (de exemplu frică excesivă pentru propria persoană)
- Delir
- Somnolență excesivă în timpul zilei și episoade de somn cu debut brusc
- Amnezie (tulburări de memorie)
- Hiperchinezie (creșterea numărului de mișcări și imposibilitatea de a sta liniștit)
- Creștere în greutate
- Reacții alergice (de exemplu erupție cutanată, mâncărime, reacție de hipersensibilitate)
- Leșin
- Insuficiență cardiacă (probleme la nivelul inimii care pot provoca scurtarea respirației sau umflarea gleznelor)*
- Secreție inadecvată de hormon antidiuretic*
- Neliniște
- Dispnee (dificultăți în respirație)
- Sughituri
- Pneumonie (infecție a plămânilor)
- Incapacitatea de a rezista impulsurilor, nevoii sau tentației de a desfășura o activitate care ar putea să vă facă rău dumneavoastră sau celorlalți, care pot include:
 - Dependență patologică de jocuri de noroc, indiferent de posibilele consecințe asupra dumneavoastră sau a familiei.
 - Modificarea sau creșterea apetitului sau comportamentului sexual cu consecințe semnificative asupra dumneavoastră sau a celorlalți, de exemplu creșterea dorinței sexuale.
 - Dorință necontrolată pentru cumpărături sau cheltuieli
 - Creșterea apetitului alimentar (consumul de cantități mari de alimente într-o perioadă scurtă de timp) sau dorință necontrolată/compulsivă de a mânca (consumul de alimente mai mare decât în mod normal și mai mult decât este necesar pentru a satisface foamea)*
- Delir (scăderea gradului de conștientizare, confuzie, pierderea simțului realității)

Rare:

- Episoade maniacale (agitație, senzație de euforie sau hiperexcitare)

- Ereecție peniană spontană

Cu frecvență necunoscută:

- După oprirea sau reducerea tratamentului cu SIFROL: pot apărea depresie, apatie, anxietate, oboseală, transpirații sau durere (numit sindrom de sevraj la oprirea administrării agonistului dopaminei sau DAWS (*dopamine agonist withdrawal syndrome*)).

Spuneți medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre aceste manifestări; acesta va discuta modalitățile de gestionare sau de a reduce aceste simptome.

Pentru reacțiile adverse marcate cu * o estimare precisă a frecvenței nu este posibilă, deoarece aceste reacții adverse nu au fost observate în studiile clinice, ce au inclus 2 762 pacienți tratați cu pramipexol. Categoria de frecvență este posibil să nu fie mai mare decât „mai puțin frecvente”.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează SIFROL

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține SIFROL

Substanța activă este pramipexol

Fiecare comprimat conține pramipexol 0,26 mg, 0,52 mg, 1,05 mg, 1,57 mg, 2,1 mg, 2,62 mg sau 3,15 mg, respectiv diclorhidrat de pramipexol monohidrat 0,375 mg, 0,75 mg, 1,5 mg, 2,25 mg, 3 mg, 3,75 mg sau 4,5 mg.

Celelalte componente sunt: hipromeloză 2 208, amidon de porumb, carbomer 941, dioxid de siliciu coloidal anhidru, stearat de magneziu.

Cum arată SIFROL și conținutul ambalajului

SIFROL comprimate cu eliberare prelungită 0,26 mg și 0,52 mg sunt albe până la aproape albe, de formă rotundă și au marginile teșite.

SIFROL comprimate cu eliberare prelungită 1,05 mg, 1,57 mg, 2,1 mg, 2,62 mg și 3,15 mg sunt albe până la aproape albe și au formă ovală.

Toate comprimatele au sigla Boehringer Ingelheim ștanțată pe o față și codurile P1, P2, P3, P12, P4, P13 sau P5 pe cealaltă față reprezentând concentrațiile comprimatelor, respectiv 0,26 mg, 0,52 mg, 1,05 mg, 1,57 mg, 2,1 mg, 2,62 mg și 3,15 mg.

Toate concentrațiile de SIFROL sunt disponibile în blistere din aluminiu cu folie termosudată a câte 10 comprimate per folie termosudată în cutii care conțin 1, 3 sau 10 blistere cu folie termosudată (10, 30 sau 100 comprimate cu eliberare prelungită).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 – 61
59320 Ennigerloh
Germania

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 8900

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark A/S NUF
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena – Sucursala București
Tel: +40 21 302 2800

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor ehf.
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

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.