

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### SIFROL 0,088 mg compresse

Ogni compressa contiene 0,125 mg di pramipexolo dicloridrato monoidrato equivalenti a 0,088 mg di pramipexolo.

### SIFROL 0,18 mg compresse

Ogni compressa contiene 0,25 mg di pramipexolo dicloridrato monoidrato equivalenti a 0,18 mg di pramipexolo.

### SIFROL 0,35 mg compresse

Ogni compressa contiene 0,5 mg di pramipexolo dicloridrato monoidrato equivalenti a 0,35 mg di pramipexolo.

### SIFROL 0,7 mg compresse

Ogni compressa contiene 1,0 mg di pramipexolo dicloridrato monoidrato equivalenti a 0,7 mg di pramipexolo.

#### *Nota:*

Le dosi di pramipexolo pubblicate in letteratura si riferiscono al sale, quindi le dosi saranno espresse sia in termini di pramipexolo base che di pramipexolo sale (tra parentesi).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

### SIFROL 0,088 mg compresse

Le compresse sono bianche, piatte, rotonde ed hanno un codice impresso (su un lato il codice P6 e sull'altro il logo di Boehringer Ingelheim).

### SIFROL 0,18 mg compresse

Le compresse sono bianche, piatte, ovali, incise su entrambi i lati ed hanno un codice impresso (su un lato il codice P7 e sull'altro il logo di Boehringer Ingelheim).  
Le compresse possono essere divise in due metà uguali.

### SIFROL 0,35 mg compresse

Le compresse sono bianche, piatte, ovali, incise su entrambi i lati ed hanno un codice impresso (su un lato il codice P8 e sull'altro il logo di Boehringer Ingelheim).  
Le compresse possono essere divise in due metà uguali.

### SIFROL 0,7 mg compresse

Le compresse sono bianche, piatte, rotonde, incise su entrambi i lati ed hanno un codice impresso (su un lato il codice P9 e sull'altro il logo di Boehringer Ingelheim).  
Le compresse possono essere divise in due metà uguali.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

SIFROL è indicato negli adulti per il trattamento dei segni e sintomi della malattia di Parkinson idiopatica, da solo (senza levodopa) o in associazione con levodopa, cioè nel corso della malattia fino alla fase avanzata quando l'effetto della levodopa svanisce o diventa discontinuo ed insorgono fluttuazioni dell'effetto terapeutico (fine dose o "on/off").

SIFROL è indicato negli adulti per il trattamento sintomatico della sindrome delle gambe senza riposo (RLS) idiopatica da moderata a severa con dosi fino a 0,54 mg di base (0,75 mg di sale) (vedere paragrafo 4.2).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

##### Malattia di Parkinson

La dose giornaliera è somministrata 3 volte al giorno in dosi uguali.

##### Trattamento iniziale

Le dosi devono essere aumentate gradualmente iniziando da 0,264 mg di base (0,375 mg di sale) al giorno e poi incrementate ogni 5-7 giorni. Per ciascun paziente è necessario incrementare gradualmente la dose fino al raggiungimento del massimo beneficio terapeutico, purché non compaiano effetti indesiderati intollerabili.

SCHEMA POSOLOGICO ASCENDENTE DI SIFROL				
Settimana	Dose (mg di base)	Dose totale giornaliera (mg di base)	Dose (mg di sale)	Dose totale giornaliera (mg di sale)
1	3 × 0,088	0,264	3 × 0,125	0,375
2	3 × 0,18	0,54	3 × 0,25	0,75
3	3 × 0,35	1,1	3 × 0,5	1,50

Se è necessario un ulteriore incremento della dose, la dose giornaliera può essere aumentata di 0,54 mg di base (0,75 mg di sale) ad intervalli settimanali fino ad una dose massima di 3,3 mg di base (4,5 mg di sale) al giorno. Comunque, si rende noto che a dosi superiori a 1,1 mg di base (1,5 mg di sale) al giorno i casi di sonnolenza sono più frequenti (vedere paragrafo 4.8).

##### Trattamento di mantenimento

La dose individuale di pramipexolo deve essere compresa tra 0,264 mg di base (0,375 mg di sale) e un massimo di 3,3 mg di base (4,5 mg di sale) al giorno. Negli studi clinici registrativi con incremento della dose, il pramipexolo si è dimostrato efficace a partire da una dose di 1,1 mg di base (1,5 mg di sale) al giorno. Ulteriori modifiche della dose devono essere effettuate tenendo conto della risposta clinica e della comparsa di reazioni avverse. Negli studi clinici circa il 5% dei pazienti sono stati trattati con dosi inferiori a 1,1 mg di base (1,5 mg di sale). Nella malattia di Parkinson in fase avanzata dosi giornaliere superiori a 1,1 mg di base (1,5 mg di sale) possono essere efficaci in pazienti dove si desidera attuare una riduzione della terapia con levodopa. Si raccomanda di ridurre la dose di levodopa sia durante l'incremento della dose di SIFROL, sia durante la terapia di mantenimento, in base alla risposta individuale dei pazienti (vedere paragrafo 4.5).

##### Interruzione del trattamento

L'interruzione brusca della terapia dopaminergica può portare allo sviluppo di una sindrome neurolettica maligna o di una sindrome da astinenza di agonisti dopaminergici. Pramipexolo deve essere diminuito gradualmente in quantità di 0,54 mg di base (0,75 mg di sale) al giorno fino a che la dose giornaliera si sia ridotta a 0,54 mg di base (0,75 mg di sale). Successivamente la dose deve essere ridotta di 0,264 mg di base (0,375 mg di sale) al giorno (vedere paragrafo 4.4). La sindrome da

astinenza di agonisti dopaminergici può comparire anche durante la diminuzione graduale e potrebbe essere necessario un aumento temporaneo della dose prima di riprendere la diminuzione (vedere paragrafo 4.4).

#### Compromissione renale

L'eliminazione di pramipexolo dipende dalla funzionalità renale. Si suggerisce il seguente schema posologico per iniziare la terapia:

Pazienti con clearance della creatinina superiore a 50 mL/min non richiedono una riduzione della dose giornaliera o della frequenza di somministrazione.

In pazienti con clearance della creatinina compresa tra 20 e 50 mL/min la dose giornaliera iniziale di SIFROL va suddivisa in due somministrazioni, iniziando da 0,088 mg di base (0,125 mg di sale) due volte al giorno (0,176 mg di base/0,25 mg di sale al giorno). Non deve essere superata la dose massima giornaliera di 1,57 mg di base (2,25 mg di sale).

In pazienti con clearance della creatinina minore di 20 mL/min SIFROL deve essere somministrato in dose unica giornaliera partendo da 0,088 mg di base (0,125 mg di sale) al giorno. Non deve essere superata la dose massima giornaliera di 1,1 mg di pramipexolo base (1,5 mg di sale).

Se la funzionalità renale diminuisce durante la terapia di mantenimento, la dose giornaliera di SIFROL deve essere ridotta della stessa percentuale di diminuzione della clearance della creatinina; per esempio se la clearance della creatinina diminuisce del 30%, la dose giornaliera di SIFROL deve essere ridotta del 30%. La dose giornaliera deve essere somministrata in due volte se la clearance della creatinina è compresa tra 20 e 50 mL/min e in dose unica giornaliera se la clearance della creatinina è minore di 20 mL/min.

#### Compromissione epatica

La presenza di compromissione epatica non richiede probabilmente alcun aggiustamento della dose, poiché circa il 90% del principio attivo assorbito è escreto tramite i reni. Ad ogni modo, non è nota la potenziale influenza dell'insufficienza epatica sulla farmacocinetica di SIFROL.

#### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di SIFROL nei bambini di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di SIFROL nella popolazione pediatrica per l'indicazione malattia di Parkinson.

#### Sindrome delle gambe senza riposo

La dose iniziale raccomandata di SIFROL è di 0,088 mg di base (0,125 mg di sale) assunta una volta al giorno 2-3 ore prima di andare a dormire. Per i pazienti che richiedano un ulteriore sollievo sintomatico, la dose può essere aumentata ogni 4-7 giorni fino ad un massimo di 0,54 mg di base (0,75 mg di sale) al giorno (come indicato nella tabella sotto riportata). Deve essere usata la dose efficace più bassa (vedere paragrafo 4.4 *Peggioramento dei sintomi della sindrome delle gambe senza riposo*).

Tabella di dosaggio di SIFROL		
Fase di Titolazione	Dose serale una volta al giorno (mg di base)	Dose serale una volta al giorno (mg di sale)
1	0,088	0,125
2*	0,18	0,25
3*	0,35	0,50
4*	0,54	0,75

\* se necessario

La risposta del paziente deve essere valutata dopo 3 mesi di trattamento e deve essere riconsiderata la necessità di continuare il trattamento. Se il trattamento viene interrotto per più di pochi giorni, esso

deve essere iniziato nuovamente con la titolazione della dose secondo quanto sopra indicato.

#### Interruzione del trattamento

Poiché la dose giornaliera per il trattamento della sindrome delle gambe senza riposo non supera 0,54 mg di base (0,75 mg di sale) la somministrazione di SIFROL può essere sospesa senza graduale riduzione. In uno studio controllato verso placebo della durata di 26 settimane, dopo brusca interruzione del trattamento, è stato riscontrato un effetto rebound dei sintomi della RLS (peggioramento della gravità dei sintomi della RLS in confronto al basale) nel 10% dei pazienti (14 su 135). Tale effetto è stato simile per tutte le dosi.

#### Compromissione renale

L'eliminazione di pramipexolo dipende dalla funzionalità renale. I pazienti con clearance della creatinina superiore a 20 mL/min non richiedono una riduzione della dose giornaliera. L'uso di SIFROL non è stato studiato in pazienti sottoposti ad emodialisi od in pazienti con severa compromissione renale.

#### Compromissione epatica

Non è richiesto aggiustamento posologico in pazienti con insufficienza epatica, poiché circa il 90% del principio attivo assorbito è escreto attraverso i reni.

#### Popolazione pediatrica

L'uso di SIFROL non è raccomandato nei bambini e adolescenti al di sotto di 18 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e efficacia.

#### Sindrome di Tourette

#### Popolazione pediatrica

L'uso di SIFROL non è raccomandato nei bambini e adolescenti al di sotto di 18 anni poiché la sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite in questa popolazione. SIFROL non deve essere utilizzato in bambini o adolescenti con sindrome di Tourette a causa di un rapporto beneficio-rischio negativo per questa patologia (vedere paragrafo 5.1).

### **Modo di somministrazione**

Le compresse devono essere assunte per via orale, deglutite con acqua, con o senza cibo.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Quando SIFROL viene prescritto a pazienti con compromissione renale, affetti da malattia di Parkinson, si suggerisce una riduzione della dose come descritto nel paragrafo 4.2.

#### Allucinazioni

Un noto effetto indesiderato del trattamento con agonisti della dopamina e levodopa è la comparsa di allucinazioni. I pazienti devono essere informati che possono verificarsi allucinazioni (soprattutto visive).

#### Discinesia

Nella malattia di Parkinson in fase avanzata, in associazione con levodopa, nel corso della titolazione iniziale di SIFROL si può verificare discinesia. Se ciò avviene la dose di levodopa deve essere diminuita.

#### Distonia

La distonia assiale, inclusi torcicollo anteriore, camptocormia e pleurotono (sindrome di Pisa), è

stata occasionalmente riportata in pazienti con malattia di Parkinson a seguito dell'inizio o dell'aumento progressivo della dose di pramipexolo. Malgrado la distonia possa essere un sintomo della malattia di Parkinson, i sintomi in questi pazienti sono migliorati dopo la riduzione o l'interruzione di pramipexolo. In caso di distonia, è necessario rivedere la terapia farmacologica dopaminergica e considerare un aggiustamento della dose di pramipexolo.

#### Esordio improvviso di episodi di sonno e sonnolenza

Pramipexolo può provocare sonnolenza ed episodi di sonno ad esordio improvviso, particolarmente in pazienti con malattia di Parkinson. In alcuni casi è stato riportato sonno ad esordio improvviso durante le attività quotidiane, talvolta senza avviso o segni premonitori. I pazienti in trattamento con SIFROL devono essere informati di questo e avvertiti di prestare attenzione durante la guida di veicoli o durante l'utilizzo di macchinari. I pazienti che hanno manifestato sonnolenza e/o un episodio di sonno ad esordio improvviso, devono astenersi dalla guida di veicoli o dall'uso di macchinari. Inoltre, potrebbe essere considerata una riduzione della dose o l'interruzione della terapia. A causa di possibili effetti additivi, occorre raccomandare attenzione quando i pazienti assumono medicinali sedativi o alcool in associazione a pramipexolo (vedere paragrafi 4.5, 4.7 e 4.8).

#### Disturbi del controllo degli impulsi

I pazienti devono essere monitorati regolarmente per lo sviluppo di disturbi del controllo degli impulsi. I pazienti e chi se ne prende cura devono essere avvertiti che in pazienti trattati con dopamino agonisti, incluso SIFROL, possono manifestarsi sintomi comportamentali di disturbi del controllo degli impulsi inclusi gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, spese o acquisti compulsivi, alimentazione incontrollata ed alimentazione compulsiva. Se si sviluppano tali sintomi, devono essere prese in considerazione riduzione della dose / sospensione graduale.

#### Mania e delirium

I pazienti devono essere regolarmente controllati per verificare lo sviluppo di mania e delirium. I pazienti e chiunque li accudisca devono essere consapevoli che mania e delirium possono manifestarsi nei pazienti trattati con pramipexolo. Se si sviluppano tali sintomi, la riduzione della dose/sospensione graduale deve essere presa in considerazione.

#### Pazienti con disturbi psicotici

Pazienti con disturbi psicotici devono essere trattati con agonisti dopaminergici solo se i potenziali benefici superano i potenziali rischi. La co-somministrazione di medicinali antipsicotici con il pramipexolo deve essere evitata (vedere paragrafo 4.5).

#### Controlli oftalmologici

Si raccomandano controlli oftalmologici ad intervalli regolari o qualora si verificano alterazioni della visione.

#### Severe malattie cardiovascolari

In caso di severe malattie cardiovascolari è necessaria particolare attenzione. Si raccomanda di controllare la pressione arteriosa, specialmente all'inizio del trattamento, a causa del generale rischio di ipotensione posturale associata alla terapia dopaminergica.

#### Sindrome neurolettica maligna

A seguito di interruzione brusca della terapia dopaminergica, sono stati riportati sintomi da sindrome neurolettica maligna (vedere paragrafo 4.2).

#### Sindrome da astinenza di agonisti dopaminergici (DAWS)

Con l'uso di agonisti dopaminergici, tra cui pramipexolo, è stata riportata DAWS (vedere paragrafo 4.8). Per interrompere il trattamento nei pazienti affetti dalla malattia di Parkinson, il pramipexolo deve essere diminuito gradualmente (vedere paragrafo 4.2). Dati limitati suggeriscono che i pazienti con disturbi del controllo degli impulsi e quelli che ricevono dosi giornaliere elevate e/o dosi cumulative elevate di agonisti dopaminergici potrebbero presentare un rischio maggiore di sviluppare la DAWS. I sintomi di astinenza possono includere apatia, ansia, depressione, senso di affaticamento, sudorazione e dolore e non rispondono a levodopa. Prima di ridurre la dose e

interrompere il pramipexolo, i pazienti devono essere informati dei potenziali sintomi di astinenza. I pazienti devono essere strettamente monitorati durante la riduzione della dose e l'interruzione della terapia. Nel caso in cui i sintomi di astinenza siano gravi e/o persistenti, si può prendere in considerazione la risomministrazione temporanea di pramipexolo alla dose efficace più bassa.

#### Peggioramento dei sintomi della sindrome delle gambe senza riposo

Il trattamento della sindrome delle gambe senza riposo con pramipexolo può indurre il peggioramento. Il peggioramento comporta insorgenza dei sintomi anticipata alla sera (o perfino al pomeriggio), esacerbazione dei sintomi e diffusione dei sintomi fino a coinvolgere altre estremità. Il rischio di peggioramento può aumentare all'aumentare della dose. Prima del trattamento, i pazienti devono essere informati che potrebbe verificarsi un peggioramento e deve essere loro consigliato di rivolgersi al medico se manifestano sintomi di peggioramento. Se si sospetta un peggioramento, si deve prendere in considerazione un aggiustamento della dose a quella efficace più bassa o l'interruzione di pramipexolo (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

#### Legame alle proteine plasmatiche

Il pramipexolo ha affinità molto bassa per le proteine plasmatiche (< 20%) e la biotrasformazione osservata nell'uomo è minima. Quindi, sono improbabili interazioni con altri medicinali che influiscono sul legame alle proteine plasmatiche o sull'eliminazione mediante biotrasformazione. Poiché gli anticolinergici sono eliminati principalmente per biotrasformazione, la possibilità di interazione è limitata, anche se un'interazione con anticolinergici non è stata studiata. Non c'è interazione farmacocinetica con selegilina e levodopa.

#### Inibitori/competitori della eliminazione renale attiva

La cimetidina ha determinato una riduzione nella clearance renale del pramipexolo del 34% circa, presumibilmente tramite l'inibizione della secrezione da parte del sistema di trasporto cationico dei tubuli renali. Pertanto, i medicinali che inibiscono questo meccanismo di eliminazione renale attiva o che sono eliminati tramite questa via, quali la cimetidina, la amantadina, la mexiletina, la zidovudina, il cisplatino, la chinina e la procainamide, possono interagire con il pramipexolo determinandone una diminuzione della clearance. Quando questi medicinali sono somministrati contemporaneamente a SIFROL si deve valutare l'opportunità di una riduzione della dose di pramipexolo.

#### Associazione con levodopa

Quando SIFROL è somministrato in associazione con levodopa si raccomanda di ridurre la dose di levodopa e di tenere costante la dose degli altri medicinali antiparkinsoniani durante l'incremento della dose di SIFROL.

A causa di possibili effetti additivi, occorre raccomandare attenzione quando i pazienti assumono medicinali sedativi o alcool in associazione a pramipexolo (vedere paragrafi 4.4, 4.7 e 4.8).

#### Medicinali antipsicotici

La co-somministrazione di medicinali antipsicotici con il pramipexolo deve essere evitata (vedere paragrafo 4.4) per esempio se possono essere attesi effetti antagonistici.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

Non sono stati studiati nell'uomo gli effetti sulla gravidanza e l'allattamento. Il pramipexolo non si è dimostrato teratogeno nel ratto e nel coniglio, ma è risultato embriotossico nel ratto a dosi tossiche per la madre (vedere paragrafo 5.3). SIFROL non deve essere usato durante la gravidanza tranne che sia chiaramente necessario, cioè solo se i potenziali benefici giustificano i potenziali rischi per il feto.

#### Allattamento

Poiché il trattamento con pramipexolo inibisce nell'uomo la secrezione di prolattina, si può verificare un'inibizione della lattazione.

Nelle donne non sono stati effettuati studi sull'escrezione di pramipexolo nel latte materno. Nei ratti la concentrazione di principio attivo, valutata mediante radiomarcatura, nel latte è maggiore rispetto a quella nel plasma. Non essendo disponibili dati nell'uomo, SIFROL non deve essere usato durante l'allattamento. Comunque, se la sua somministrazione è inevitabile, l'allattamento deve essere interrotto.

#### Fertilità

Non sono stati condotti studi sugli effetti di pramipexolo sulla fertilità nell'uomo. Negli studi sugli animali il pramipexolo ha alterato i cicli estrali e ridotto la fertilità nelle femmine, come atteso per un agonista della dopamina. Tuttavia questi studi non hanno evidenziato effetti diretti o indiretti dannosi sulla fertilità maschile.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

SIFROL compromette la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Possono verificarsi allucinazioni o sonnolenza.

I pazienti in trattamento con SIFROL che presentano sonnolenza e/o episodi di sonno ad esordio improvviso, devono essere informati di non guidare né di intraprendere attività in cui un insufficiente stato di vigilanza potrebbe porre loro o altri a rischio di gravi incidenti o di morte (ad es. usare macchinari) fino a quando la ricorrenza di tali episodi e la sonnolenza siano scomparsi (vedere anche paragrafi 4.4, 4.5, e 4.8).

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Sulla base dell'analisi dei dati accorpati degli studi verso placebo, comprendenti un totale di 1 923 pazienti trattati con pramipexolo e 1 354 pazienti trattati con placebo, le reazioni avverse sono state frequentemente riportate in entrambi i gruppi. Il 63% dei pazienti trattati con pramipexolo ed il 52% dei pazienti trattati con placebo ha riportato almeno una reazione avversa.

Solitamente la maggior parte delle reazioni avverse al farmaco si manifesta all'inizio della terapia e la maggior parte di esse tende a scomparire anche continuando il trattamento.

All'interno della classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono elencate per frequenza (numero di pazienti che si prevede manifestino la reazione), utilizzando le seguenti categorie: (molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); molto raro ( $< 1/10\ 000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

#### Malattia di Parkinson, reazioni avverse più comuni

Le reazioni avverse al farmaco più comunemente riportate ( $\geq 5\%$ ) in pazienti con la malattia di Parkinson più frequenti con il trattamento con pramipexolo rispetto a placebo sono state nausea, discinesia, ipotensione, capogiri, sonnolenza, insonnia, stipsi, allucinazioni, cefalea e senso di affaticamento. L'incidenza della sonnolenza è più alta a dosi maggiori di 1,5 mg di pramipexolo sale al giorno (vedere paragrafo 4.2). Una reazione avversa al farmaco più frequente in associazione a levodopa è stata la discinesia. Ipotensione può verificarsi all'inizio del trattamento, specialmente se pramipexolo è titolato troppo velocemente.

Tabella 1: Malattia di Parkinson

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune (≥ 1/10)</b>	<b>Comune (≥ 1/100, &lt; 1/10)</b>	<b>Non comune (≥ 1/1 000, &lt; 1/100)</b>	<b>Raro (≥ 1/10 000, &lt; 1/1 000)</b>	<b>Non nota</b>
Infezioni e infestazioni			polmonite		
Patologie endocrine			inappropriata secrezione di ormone antidiuretico <sup>1</sup>		
Disturbi psichiatrici		insonnia allucinazioni sogni anomali stato confusionale  sintomi comportamentali di disturbi del controllo degli impulsi e compulsioni	shopping compulsivo gioco d'azzardo patologico irrequietezza ipersessualità delirio disturbi della libido paranoia delirium alimentazione incontrollata <sup>1</sup> iperfagia <sup>1</sup>	mania	
Patologie del sistema nervoso	sonnolenza capogiri discinesia	cefalea	episodi di sonno ad esordio improvviso amnesia ipercinesia sincope		
Patologie dell'occhio		alterazioni della vista inclusa diplopia, visione offuscata acutezza visiva ridotta			
Patologie cardiache			insufficienza cardiaca <sup>1</sup>		
Patologie vascolari		ipotensione			
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			dispnea singhiozzo		
Patologie gastrointestinali	nausea	stipsi vomito			
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			ipersensibilità prurito rash		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella				erezione spontanea del pene	

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		sensò di affaticamento edema periferico			sindrome da astinenza di agonisti dopaminergici accompagnata da apatia, ansia, depressione, senso di affaticamento, sudorazione e dolore.
Esami diagnostici		calo di peso accompagnato da calo di appetito	aumento di peso		

<sup>1</sup> Questo effetto indesiderato è stato osservato nell'esperienza post-marketing. Con una certezza del 95%, la categoria di frequenza non è maggiore a "non comune", ma potrebbe essere minore. Non è possibile effettuare una stima precisa della frequenza poiché l'effetto indesiderato non si è verificato nel database di studi clinici di 2 762 pazienti con la malattia di Parkinson trattati con pramipexolo.

#### Sindrome delle gambe senza riposo, reazioni avverse più comuni

Le reazioni avverse al farmaco più comunemente riportate ( $\geq 5\%$ ) in pazienti con la sindrome delle gambe senza riposo trattati con pramipexolo sono state nausea, cefalea, capogiri e senso di affaticamento. Nausea e senso di affaticamento sono stati riportati più spesso in pazienti donne trattate con SIFROL (20,8% e 10,5%, rispettivamente) se paragonate con gli uomini (6,7% e 7,3% rispettivamente).

Tabella 2: Sindrome delle gambe senza riposo

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Comune (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Non comune (<math>\geq 1/1\ 000</math>, <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Raro (<math>\geq 1/10\ 000</math>, <math>&lt; 1/1\ 000</math>)</b>	<b>Non nota</b>
Infezioni e infestazioni			polmonite <sup>1</sup>		
Patologie endocrine			inappropriata secrezione di ormone antidiuretico <sup>1</sup>		
Disturbi psichiatrici		insonnia sogni anomali	irrequietezza stato confusionale allucinazioni disturbi della libido delirio <sup>1</sup> iperfagia <sup>1</sup> paranoia <sup>1</sup> mania <sup>1</sup> delirium <sup>1</sup> sintomi comportamentali di disturbi del controllo degli impulsi e compulsioni <sup>1</sup> (ad esempio, shopping)		

			compulsivo, gioco d'azzardo patologico, ipersessualità, alimentazione incontrollata)		
Patologie del sistema nervoso	peggioramento dei sintomi della sindrome delle gambe senza riposo	cefalea capogiri, sonnolenza	episodi di sonno ad esordio improvviso sincope discinesia amnesia <sup>1</sup> ipercinesia <sup>1</sup>		
Patologie dell'occhio			alterazioni della vista inclusa acutezza visiva ridotta diplopia visione offuscata		
Patologie cardiache			insufficienza cardiaca <sup>1</sup>		
Patologie vascolari			ipotensione		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			dispnea singhiozzo		
Patologie gastrointestinali	nausea	stipsi vomito			
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			ipersensibilità prurito rash		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella				erezione spontanea del pene	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		stanchezza	edema periferico		sindrome da astinenza di agonisti dopaminergici accompagnata da apatia, ansia, depressione, stanchezza, sudorazione e dolore
Esami diagnostici			calo di peso accompagnato da calo di appetito aumento di peso		

<sup>1</sup> Questo effetto indesiderato è stato osservato nell'esperienza post-marketing. Con una certezza del 95%, la categoria di frequenza non è maggiore a "non comune", ma potrebbe essere minore. Non è possibile effettuare una stima precisa della frequenza poiché l'effetto indesiderato non si è verificato nel database di studi clinici di 1 395 pazienti con la sindrome delle gambe senza riposo trattati con pramipexolo.

## Descrizione di reazioni avverse selezionate

### Sonnolenza

Pramipexolo è comunemente associato a sonnolenza ed è stato associato non comunemente a sonnolenza eccessiva diurna e ad episodi di sonno ad esordio improvviso (vedere anche paragrafo 4.4).

### Disturbi della libido

Pramipexolo può essere associato non comunemente a disturbi della libido (aumento o diminuzione).

### Disturbi del controllo degli impulsi

Gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, spese o acquisti compulsivi, alimentazione incontrollata ed alimentazione compulsiva possono manifestarsi in pazienti trattati con dopamino agonisti, incluso SIFROL (vedere paragrafo 4.4).

In uno studio trasversale, di screening retrospettivo e caso-controllo effettuato su 3 090 pazienti con malattia di Parkinson, il 13,6% di tutti i pazienti trattati con dopaminergici o non-dopaminergici aveva manifestato sintomi di disturbo del controllo degli impulsi durante i sei mesi precedenti. Le manifestazioni osservate includevano gioco d'azzardo patologico, shopping compulsivo, alimentazione incontrollata e comportamento sessuale compulsivo (ipersessualità). Possibili fattori di rischio indipendenti per i disturbi del controllo degli impulsi includevano trattamenti dopaminergici e dosi più elevate di trattamento dopaminergico, età inferiore ( $\leq 65$  anni), il non essere sposati e familiarità riferita dal paziente con il gioco d'azzardo patologico.

### Sindrome da astinenza di agonisti dopaminergici

Effetti indesiderati non motori possono manifestarsi quando si diminuisce il dosaggio o si interrompono gli agonisti dopaminergici, compreso il pramipexolo. I sintomi comprendono apatia, ansia, depressione, senso di affaticamento, sudorazione e dolore (vedere paragrafo 4.4).

### Insufficienza cardiaca

Negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing, l'insufficienza cardiaca è stata riportata in pazienti trattati con pramipexolo. In uno studio farmacoepidemiologico l'uso di pramipexolo è stato associato con un aumentato rischio di insufficienza cardiaca quando paragonato al non-uso di pramipexolo (rapporto di rischio osservato pari a 1,86; 95% CI, 1,21-2,85).

## **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

Non vi è esperienza clinica di un elevato sovradosaggio; comunque le reazioni avverse attese dovrebbero essere quelle correlate al profilo farmacodinamico di un agonista della dopamina, inclusi: nausea, vomito, ipercinesia, allucinazioni, agitazione e ipotensione. Non vi è un antidoto prestabilito in caso di sovradosaggio da agonista dopaminergico. Se sono presenti i segni di una stimolazione del sistema nervoso centrale, può essere indicato un agente neurolettico. Il trattamento del sovradosaggio può richiedere misure generali di supporto insieme a lavanda gastrica, somministrazione di liquidi per via endovenosa, somministrazione di carbone attivo e monitoraggio elettrocardiografico.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: farmaci anti-Parkinson, agonisti della dopamina, codice ATC: N04BC05.

### Meccanismo d'azione

Il pramipexolo è un agonista della dopamina e si lega con alta selettività e specificità ai recettori della sottofamiglia D<sub>2</sub> della dopamina, nella quale ha affinità preferenziale per i recettori D<sub>3</sub>; è dotato di attività intrinseca completa.

Il pramipexolo allevia i deficit motori parkinsoniani stimolando i recettori della dopamina nel corpo striato. Studi sugli animali hanno dimostrato che il pramipexolo inibisce la sintesi, il rilascio e il turnover della dopamina.

Il meccanismo di azione di pramipexolo nel trattamento della sindrome delle gambe senza riposo non è noto. L'evidenza neurofarmacologica suggerisce il coinvolgimento del sistema dopaminergico primario.

### Effetti farmacodinamici

In volontari sani è stata osservata una diminuzione dose-dipendente di prolattina. In uno studio clinico condotto su volontari sani, in cui SIFROL compresse a rilascio prolungato era stato titolato più velocemente di quanto raccomandato (ogni 3 giorni) fino a 3,15 mg di pramipexolo base (4,5 mg di sale) al giorno, è stato osservato un aumento della pressione arteriosa e del battito cardiaco. Tale effetto non è stato riscontrato negli studi condotti sui pazienti.

### Efficacia e sicurezza clinica nella malattia di Parkinson

Nei pazienti, pramipexolo allevia i segni e i sintomi della malattia di Parkinson idiopatica. Gli studi clinici controllati verso placebo hanno coinvolto approssimativamente 1 800 pazienti con gravità della patologia compresa tra gli stadi I e V di Hoehn e Yahr trattati con pramipexolo. Di questi, circa 1 000 pazienti erano agli stadi più avanzati della malattia, ricevevano terapia concomitante con levodopa e soffrivano di complicazioni motorie.

Nella malattia di Parkinson in fase iniziale ed in fase avanzata, l'efficacia di pramipexolo negli studi clinici controllati si è mantenuta per circa sei mesi. Nel follow-up in aperto, durato per più di tre anni, non si è manifestato alcun segno di diminuzione dell'efficacia.

In uno studio clinico controllato in doppio-cieco durato due anni, il trattamento iniziale con pramipexolo ritardava significativamente l'insorgenza di complicazioni motorie e, quando confrontato al trattamento iniziale con levodopa, riduceva la loro frequenza. Il ritardo delle complicanze motorie ottenuto con pramipexolo dovrebbe controbilanciare la maggiore efficacia sulla funzionalità motoria della levodopa (come misurato dalla variazione media del punteggio dell'UPDRS). L'incidenza complessiva di allucinazioni e sonnolenza era generalmente più elevata durante la fase di titolazione nel gruppo pramipexolo. Tuttavia, non c'era una differenza significativa durante la fase di mantenimento. Questi aspetti dovrebbero essere presi in considerazione quando si inizia un trattamento con pramipexolo nei pazienti con malattia di Parkinson.

### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con SIFROL in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per la malattia di Parkinson (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

### Efficacia e sicurezza clinica nella sindrome delle gambe senza riposo

L'efficacia di pramipexolo è stata valutata in quattro studi clinici controllati verso placebo effettuati su circa 1 000 pazienti con sindrome delle gambe senza riposo idiopatica da moderata a molto severa.

La variazione media dal valore basale nella scala di misurazione della sindrome delle gambe senza riposo (IRLS) e nell'Impressione Clinica Globale-Miglioramento (CGI-I) sono stati i parametri primari di efficacia. Per entrambi gli endpoint primari sono state osservate differenze statisticamente significative per i gruppi trattati con pramipexolo alle dosi di 0,25 mg, 0,5 mg e 0,75 mg di pramipexolo sale rispetto al placebo. Dopo 12 settimane di trattamento il punteggio del valore basale IRLS è migliorato da 23,5 a 14,1 punti per il placebo e da 23,4 a 9,4 punti per pramipexolo (dosi

combinata). La differenza media aggiustata era -4,3 punti (IC 95% -6,4;-2,1 punti, valore di  $p < 0,0001$ ). I tassi di responder CGI-I (migliorati, molto migliorati) erano 51,2% e 72,0% per il placebo e per pramipexolo rispettivamente (differenza 20% CI 95%: 8,1%; 31,8%,  $p < 0,0005$ ). L'efficacia era osservata con 0,088 mg di base (0,125 mg di sale) al giorno dopo la prima settimana di trattamento.

In uno studio controllato verso placebo con polisonnografia nel corso di 3 settimane SIFROL ha ridotto in modo significativo il numero di movimenti periodici degli arti durante il tempo di permanenza a letto.

In uno studio clinico controllato verso placebo è stata valutata l'efficacia a lungo termine. Dopo 26 settimane di trattamento, c'è stata una riduzione media aggiustata del punteggio totale della scala IRLS di 13,7 punti e di 11,1 punti rispettivamente nel gruppo pramipexolo e nel gruppo placebo, con una differenza media statisticamente significativa ( $p = 0,008$ ) pari a -2,6. I tassi di responder alla scala CGI-I (migliorati, molto migliorati) erano 50,3% (80/159) per il placebo e 68,5% (111/162) per pramipexolo ( $p = 0,001$ ) che corrispondono a un number needed to treat (NNT) di 6 pazienti (95% IC: 3,5; 13,4).

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con SIFROL in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per la sindrome delle gambe senza riposo (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

#### Efficacia e sicurezza clinica nella sindrome di Tourette

L'efficacia di pramipexolo (0,0625-0,5 mg/die) in pazienti pediatriche di 6-17 anni con sindrome di Tourette è stata valutata in uno studio della durata di 6 settimane, in doppio-cieco, randomizzato, controllato verso placebo, a dose flessibile. È stato randomizzato un totale di 63 pazienti (43 trattati con pramipexolo, 20 con placebo). L'endpoint primario era la variazione dal valore basale del Total Tic Score (TTS) misurato in accordo alla Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS). Non è stata osservata alcuna differenza tra pramipexolo e placebo sia riguardo all'endpoint primario che a ciascuno degli endpoint secondari di efficacia inclusi il punteggio totale YGTSS, il Patient Global Impression of Improvement (PGI-I), il Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I) o il Clinical Global Impressions of Severity of Illness (CGI-S). Gli eventi avversi verificatisi in almeno il 5% dei pazienti appartenenti al gruppo di pramipexolo e più comuni nei pazienti trattati con pramipexolo confrontati con i pazienti trattati con placebo sono stati: cefalea (27,9%, placebo 25,0%), sonnolenza (7,0%, placebo 5,0%), nausea (18,6%, placebo 10,0%), vomito (11,6%, placebo 0,0%), dolore alla parte superiore dell'addome (7,0%, placebo 5,0%), ipotensione ortostatica (9,3%, placebo 5,0%), mialgia (9,3%, placebo 5,0%), disturbi del sonno (7,0%, placebo 0,0%), dispnea (7,0%, placebo 0,0%) e infezioni del tratto respiratorio superiore (7,0%, placebo 5,0%). Altri eventi avversi significativi che hanno portato alla sospensione del trattamento in studio per i pazienti che ricevevano pramipexolo sono stati: stato confusionale, disturbi del linguaggio e peggioramento della condizione (vedere paragrafo 4.2).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

#### Assorbimento

Dopo somministrazione orale il pramipexolo è rapidamente e completamente assorbito. La biodisponibilità assoluta è maggiore del 90% e la concentrazione plasmatica massima si verifica tra 1 e 3 ore. L'assunzione con il cibo non riduce l'entità dell'assorbimento di pramipexolo ma ne riduce la velocità di assorbimento. Il pramipexolo mostra una cinetica lineare e una bassa variabilità inter-pazienti dei livelli plasmatici.

#### Distribuzione

Nell'uomo il legame proteico del pramipexolo è molto basso ( $< 20\%$ ) e il volume di distribuzione è elevato (400 L). Nel ratto si sono osservate elevate concentrazioni di pramipexolo nei tessuti cerebrali (circa 8 volte superiori rispetto al plasma).

### Biotrasformazione

Nell'uomo il pramipexolo è metabolizzato solo in piccola parte.

### Eliminazione

La via principale di eliminazione del pramipexolo è l'escrezione renale, in forma immodificata. Circa il 90% del farmaco <sup>14</sup>C-marcato assorbito viene escreto attraverso i reni, mentre il 2% si rinviene nelle feci. La clearance totale del pramipexolo è di circa 500 mL/min e la clearance renale è di circa 400 mL/min. L'emivita (t<sub>1/2</sub>) di eliminazione varia da 8 ore nel giovane a 12 ore nell'anziano.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Studi di tossicità a dosi ripetute hanno dimostrato che il pramipexolo esercita effetti funzionali, coinvolgendo principalmente il sistema nervoso centrale e il sistema riproduttivo femminile, probabilmente a causa dell'eccessivo effetto farmacodinamico di pramipexolo.

Nella cavia sono state rilevate diminuzioni della pressione diastolica e sistolica e della frequenza cardiaca; nella scimmia è stata notata una tendenza ad un effetto ipotensivo.

Gli effetti potenziali del pramipexolo sulla funzione riproduttiva sono stati studiati nel ratto e nel coniglio. Il pramipexolo non è risultato teratogeno nel ratto e nel coniglio ma si è dimostrato embriotossico nel ratto a dosi tossiche per la madre. Viste le specie animali studiate e i limitati parametri valutati, gli eventi avversi del pramipexolo sulla gravidanza e sulla fertilità maschile non sono stati ancora completamente chiariti.

Nei ratti è stato osservato un ritardo dello sviluppo sessuale (ovvero della separazione del prepuzio e dell'apertura della vagina). La rilevanza nell'uomo di questi dati non è nota.

Il pramipexolo non è risultato genotossico. In uno studio di carcinogenesi, i ratti maschi hanno sviluppato iperplasia e adenomi delle cellule di Leydig, attribuibili all'effetto inibitorio del pramipexolo sulla secrezione di prolattina. Queste osservazioni non sono rilevanti per l'impiego clinico nell'uomo. Lo stesso studio ha dimostrato che a dosi di 2 mg/kg (di sale) e più elevate, il pramipexolo causa degenerazione retinica nel ratto albino. Quest'ultimo effetto non è stato osservato nel ratto dotato dei normali pigmenti né in uno studio di cancerogenesi a 2 anni nel topo albino o in tutte le altre specie studiate.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Mannitolo  
Amido di mais  
Silice colloidale anidra  
Povidone K25  
Magnesio stearato

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister di OPA/alluminio/PVC-alluminio.  
Ogni blister contiene 10 compresse.  
Astucci contenenti 3 o 10 blister (30 o 100 compresse).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

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

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

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

### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 14 ottobre 1997  
Data del rinnovo più recente: 14 ottobre 2007

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SIFROL 0,26 mg compresse a rilascio prolungato  
SIFROL 0,52 mg compresse a rilascio prolungato  
SIFROL 1,05 mg compresse a rilascio prolungato  
SIFROL 1,57 mg compresse a rilascio prolungato  
SIFROL 2,1 mg compresse a rilascio prolungato  
SIFROL 2,62 mg compresse a rilascio prolungato  
SIFROL 3,15 mg compresse a rilascio prolungato

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### SIFROL 0,26 mg compresse a rilascio prolungato

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 0,375 mg di pramipexolo dicloridrato monoidrato equivalenti a 0,26 mg pramipexolo.

### SIFROL 0,52 mg compresse a rilascio prolungato

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 0,75 mg di pramipexolo dicloridrato monoidrato equivalenti a 0,52 mg pramipexolo.

### SIFROL 1,05 mg compresse a rilascio prolungato

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 1,5 mg di pramipexolo dicloridrato monoidrato equivalenti a 1,05 mg pramipexolo.

### SIFROL 1,57 mg compresse a rilascio prolungato

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 2,25 mg di pramipexolo dicloridrato monoidrato equivalenti a 1,57 mg pramipexolo.

### SIFROL 2,1 mg compresse a rilascio prolungato

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 3 mg di pramipexolo dicloridrato monoidrato equivalenti a 2,1 mg pramipexolo.

### SIFROL 2,62 mg compresse a rilascio prolungato

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 3,75 mg di pramipexolo dicloridrato monoidrato equivalenti a 2,62 mg pramipexolo.

### SIFROL 3,15 mg compresse a rilascio prolungato

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 4,5 mg di pramipexolo dicloridrato monoidrato equivalenti a 3,15 mg pramipexolo.

#### *Nota:*

Le dosi di pramipexolo pubblicate in letteratura si riferiscono al sale, quindi le dosi saranno espresse sia in termini di pramipexolo base che di pramipexolo sale (tra parentesi).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa a rilascio prolungato

### SIFROL 0,26 mg compresse a rilascio prolungato

Le compresse sono da bianche a quasi bianche, rotonde, dai bordi smussati ed hanno un codice impresso (su un lato il codice P1 e sull'altro il logo di Boehringer Ingelheim).

#### SIFROL 0,52 mg compresse a rilascio prolungato

Le compresse sono da bianche a quasi bianche, rotonde, dai bordi smussati ed hanno un codice impresso (su un lato il codice P2 e sull'altro il logo di Boehringer Ingelheim).

#### SIFROL 1,05 mg compresse a rilascio prolungato

Le compresse sono da bianche a quasi bianche, ovali ed hanno un codice impresso (su un lato il codice P3 e sull'altro il logo di Boehringer Ingelheim).

#### SIFROL 1,57 mg compresse a rilascio prolungato

Le compresse sono da bianche a quasi bianche, ovali ed hanno un codice impresso (su un lato il codice P12 e sull'altro il logo di Boehringer Ingelheim).

#### SIFROL 2,1 mg compresse a rilascio prolungato

Le compresse sono da bianche a quasi bianche, ovali ed hanno un codice impresso (su un lato il codice P4 e sull'altro il logo di Boehringer Ingelheim).

#### SIFROL 2,62 mg compresse a rilascio prolungato

Le compresse sono da bianche a quasi bianche, ovali ed hanno un codice impresso (su un lato il codice P13 e sull'altro il logo di Boehringer Ingelheim).

#### SIFROL 3,15 mg compresse a rilascio prolungato

Le compresse sono da bianche a quasi bianche, ovali ed hanno un codice impresso (su un lato il codice P5 e sull'altro il logo di Boehringer Ingelheim).

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

SIFROL è indicato negli adulti per il trattamento dei segni e sintomi della malattia di Parkinson idiopatica, da solo (senza levodopa) o in associazione con levodopa, cioè nel corso della malattia fino alla fase avanzata quando l'effetto della levodopa svanisce o diventa discontinuo ed insorgono fluttuazioni dell'effetto terapeutico (fine dose o "on/off").

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

#### **Posologia**

SIFROL compresse a rilascio prolungato è una formulazione orale di pramipexolo per somministrazione singola giornaliera.

#### Trattamento iniziale

Le dosi devono essere aumentate gradualmente iniziando da 0,26 mg di base (0,375 mg di sale) al giorno e poi incrementate ogni 5-7 giorni. Per ciascun paziente è necessario incrementare gradualmente la dose fino al raggiungimento del massimo beneficio terapeutico, purché non compaiano effetti indesiderati intollerabili.

Schema posologico ascendente di SIFROL compresse a rilascio prolungato		
Settimana	Dose giornaliera (mg di base)	Dose giornaliera (mg di sale)
1	0,26	0,375
2	0,52	0,75
3	1,05	1,5

Se è necessario un ulteriore incremento della dose, la dose giornaliera può essere aumentata di 0,52 mg di base (0,75 mg di sale) ad intervalli settimanali fino ad una dose massima di 3,15 mg di base (4,5 mg di sale) al giorno. Comunque, si rende noto che a dosi superiori a 1,05 mg di base (1,5 mg di sale) al giorno i casi di sonnolenza sono più frequenti (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti che già assumono SIFROL compresse possono passare nel corso di una notte a SIFROL compresse a rilascio prolungato, alla stessa dose giornaliera. Dopo il passaggio a SIFROL compresse a rilascio prolungato, la dose può essere aggiustata in funzione della risposta terapeutica del paziente (vedere paragrafo 5.1).

#### Trattamento di mantenimento

La dose individuale di pramipexolo deve essere compresa tra 0,26 mg di base (0,375 mg di sale) e un massimo di 3,15 mg di base (4,5 mg di sale) al giorno. Negli studi clinici registrativi con incremento della dose, il pramipexolo si è dimostrato efficace a partire da una dose di 1,05 mg di base (1,5 mg di sale) al giorno. Ulteriori modifiche della dose devono essere effettuate tenendo conto della risposta clinica e della comparsa di reazioni avverse. Negli studi clinici circa il 5% dei pazienti sono stati trattati con dosi inferiori a 1,05 mg di base (1,5 mg di sale). Nella malattia di Parkinson in fase avanzata dosi giornaliere superiori a 1,05 mg di base (1,5 mg di sale) possono essere efficaci in pazienti dove si desidera attuare una riduzione della terapia con levodopa. Si raccomanda di ridurre la dose di levodopa sia durante l'incremento della dose di SIFROL, sia durante la terapia di mantenimento, in base alla risposta individuale dei pazienti (vedere paragrafo 4.5).

#### Dosi omesse

Quando non viene effettuata l'assunzione di una dose, SIFROL compresse a rilascio prolungato deve essere assunto nelle 12 ore successive all'orario regolarmente previsto. Trascorse 12 ore la dose saltata deve essere tralasciata e la successiva assunta il giorno dopo all'orario consueto.

#### Interruzione del trattamento

L'interruzione brusca della terapia dopaminergica può portare allo sviluppo di una sindrome neurolettica maligna o di una sindrome da astinenza di agonisti dopaminergici. Pramipexolo deve essere diminuito gradualmente in quantità di 0,52 mg di base (0,75 mg di sale) al giorno fino a che la dose giornaliera si sia ridotta a 0,52 mg di base (0,75 mg di sale). Successivamente la dose deve essere ridotta di 0,26 mg di base (0,375 mg di sale) al giorno (vedere paragrafo 4.4). La sindrome da astinenza di agonisti dopaminergici può comparire anche durante la diminuzione graduale e potrebbe essere necessario un aumento temporaneo della dose prima di riprendere la diminuzione (vedere paragrafo 4.4).

#### Compromissione renale

L'eliminazione di pramipexolo dipende dalla funzionalità renale. Si suggerisce il seguente schema posologico per iniziare la terapia:

Pazienti con clearance della creatinina superiore a 50 mL/min non richiedono una riduzione della dose giornaliera o della frequenza di somministrazione.

In pazienti con clearance della creatinina compresa tra 30 e 50 mL/min, il trattamento deve essere iniziato con 0,26 mg di SIFROL compresse a rilascio prolungato a giorni alterni. Prima di passare alla somministrazione giornaliera dopo una settimana, si deve usare cautela ed effettuare un'attenta valutazione della risposta terapeutica e della tollerabilità. Se è necessario un ulteriore incremento della dose, aumentare di 0,26 mg di pramipexolo base ad intervalli settimanali fino ad una dose massima di 1,57 mg di pramipexolo base (2,25 mg di sale) al giorno.

Il trattamento con SIFROL compresse a rilascio prolungato di pazienti con clearance della creatinina minore di 30 mL/min non è raccomandato poiché non sono disponibili dati per questa popolazione di pazienti. Deve essere preso in considerazione l'uso di SIFROL compresse.

Se la funzionalità renale diminuisce durante la terapia di mantenimento, devono essere seguite le raccomandazioni sopra riportate.

#### Compromissione epatica

La presenza di compromissione epatica non richiede probabilmente alcun aggiustamento della dose, poiché circa il 90% del principio attivo assorbito è escreto tramite i reni. Ad ogni modo, non è nota la

potenziale influenza dell'insufficienza epatica sulla farmacocinetica di SIFROL.

#### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di SIFROL nei bambini di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di SIFROL compresse a rilascio prolungato nella popolazione pediatrica per l'indicazione malattia di Parkinson.

#### **Modo di somministrazione**

Le compresse devono essere deglutite intere con dell'acqua e non devono essere masticate, divise o frantumate. Le compresse possono essere assunte con o senza cibo e devono essere assunte ogni giorno indicativamente alla stessa ora.

#### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Quando SIFROL viene prescritto a pazienti con compromissione renale, affetti da malattia di Parkinson, si suggerisce una riduzione della dose come descritto nel paragrafo 4.2.

#### Allucinazioni

Un noto effetto indesiderato del trattamento con agonisti della dopamina e levodopa è la comparsa di allucinazioni. I pazienti devono essere informati che possono verificarsi allucinazioni (soprattutto visive).

#### Discinesia

Nella malattia di Parkinson in fase avanzata, in associazione con levodopa, nel corso della titolazione iniziale di SIFROL si può verificare discinesia. Se ciò avviene la dose di levodopa deve essere diminuita.

#### Distonia

La distonia assiale, inclusi torcicollo anteriore, camptocormia e pleurotono (sindrome di Pisa), è stata occasionalmente riportata in pazienti con malattia di Parkinson a seguito dell'inizio o dell'aumento progressivo della dose di pramipexolo. Malgrado la distonia possa essere un sintomo della malattia di Parkinson, i sintomi in questi pazienti sono migliorati dopo la riduzione o l'interruzione di pramipexolo. In caso di distonia, è necessario rivedere la terapia farmacologica dopaminergica e considerare un aggiustamento della dose di pramipexolo.

#### Esordio improvviso di episodi di sonno e sonnolenza

Pramipexolo può provocare sonnolenza ed episodi di sonno ad esordio improvviso, particolarmente in pazienti con malattia di Parkinson. In alcuni casi è stato riportato sonno ad esordio improvviso durante le attività quotidiane, talvolta senza avviso o segni premonitori. I pazienti in trattamento con SIFROL devono essere informati di questo e avvertiti di prestare attenzione durante la guida di veicoli o durante l'utilizzo di macchinari. I pazienti che hanno manifestato sonnolenza e/o un episodio di sonno ad esordio improvviso, devono astenersi dalla guida di veicoli o dall'uso di macchinari. Inoltre, potrebbe essere considerata una riduzione della dose o l'interruzione della terapia. A causa di possibili effetti additivi, occorre raccomandare attenzione quando i pazienti assumono medicinali sedativi o alcool in associazione a pramipexolo (vedere paragrafi 4.5, 4.7 e 4.8).

#### Disturbi del controllo degli impulsi

I pazienti devono essere monitorati regolarmente per lo sviluppo di disturbi del controllo degli impulsi. I pazienti e chi se ne prende cura devono essere avvertiti che in pazienti trattati con dopamino agonisti, incluso SIFROL, possono manifestarsi sintomi comportamentali di disturbi del controllo degli impulsi inclusi gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, spese o acquisti compulsivi, alimentazione incontrollata ed alimentazione compulsiva. Se si sviluppano tali sintomi,

devono essere prese in considerazione riduzione della dose / sospensione graduale.

#### Mania e delirium

I pazienti devono essere regolarmente controllati per verificare lo sviluppo di mania e delirium. I pazienti e chiunque li accudisca devono essere consapevoli che mania e delirium possono manifestarsi nei pazienti trattati con pramipexolo. Se si sviluppano tali sintomi, la riduzione della dose/sospensione graduale deve essere presa in considerazione.

#### Pazienti con disturbi psicotici

Pazienti con disturbi psicotici devono essere trattati con agonisti dopaminergici solo se i potenziali benefici superano i potenziali rischi. La co-somministrazione di medicinali antipsicotici con il pramipexolo deve essere evitata (vedere paragrafo 4.5).

#### Controlli oftalmologici

Si raccomandano controlli oftalmologici ad intervalli regolari o qualora si verificano alterazioni della visione.

#### Severe malattie cardiovascolari

In caso di severe malattie cardiovascolari è necessaria particolare attenzione. Si raccomanda di controllare la pressione arteriosa, specialmente all'inizio del trattamento, a causa del generale rischio di ipotensione posturale associata alla terapia dopaminergica.

#### Sindrome neurolettica maligna

A seguito di interruzione brusca della terapia dopaminergica, sono stati riportati sintomi da sindrome neurolettica maligna (vedere paragrafo 4.2).

#### Sindrome da astinenza di agonisti dopaminergici (DAWS)

Con l'uso di agonisti dopaminergici, tra cui pramipexolo, è stata riportata DAWS (vedere paragrafo 4.8). Per interrompere il trattamento nei pazienti affetti dalla malattia di Parkinson, il pramipexolo deve essere diminuito gradualmente (vedere paragrafo 4.2). Dati limitati suggeriscono che i pazienti con disturbi del controllo degli impulsi e quelli che ricevono dosi giornaliere elevate e/o dosi cumulative elevate di agonisti dopaminergici potrebbero presentare un rischio maggiore di sviluppare la DAWS. I sintomi di astinenza possono includere apatia, ansia, depressione, senso di affaticamento, sudorazione e dolore e non rispondono a levodopa. Prima di ridurre la dose e interrompere il pramipexolo, i pazienti devono essere informati dei potenziali sintomi di astinenza. I pazienti devono essere strettamente monitorati durante la riduzione della dose e l'interruzione della terapia. Nel caso in cui i sintomi di astinenza siano gravi e/o persistenti, si può prendere in considerazione la risomministrazione temporanea di pramipexolo alla dose efficace più bassa.

#### Residui nelle feci

Alcuni pazienti hanno segnalato la presenza di residui nelle feci dall'aspetto di compresse a rilascio prolungato intatte di SIFROL. Qualora i pazienti segnalino tale riscontro, il medico dovrà rivalutare la loro risposta alla terapia.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

#### Legame alle proteine plasmatiche

Il pramipexolo ha affinità molto bassa per le proteine plasmatiche (< 20%) e la biotrasformazione osservata nell'uomo è minima. Quindi, sono improbabili interazioni con altri medicinali che influiscono sul legame alle proteine plasmatiche o sull'eliminazione mediante biotrasformazione. Poiché gli anticolinergici sono eliminati principalmente per biotrasformazione, la possibilità di interazione è limitata, anche se un'interazione con anticolinergici non è stata studiata. Non c'è interazione farmacocinetica con selegilina e levodopa.

#### Inibitori/competitori della eliminazione renale attiva

La cimetidina ha determinato una riduzione nella clearance renale del pramipexolo del 34% circa, presumibilmente tramite l'inibizione della secrezione da parte del sistema di trasporto cationico dei

tubuli renali. Pertanto, i medicinali che inibiscono questo meccanismo di eliminazione renale attiva o che sono eliminati tramite questa via, quali la cimetidina, la amantadina, la mexiletina, la zidovudina, il cisplatino, la chinina e la procainamide, possono interagire con il pramipexolo determinandone una diminuzione della clearance. Quando questi medicinali sono somministrati contemporaneamente a SIFROL si deve valutare l'opportunità di una riduzione della dose di pramipexolo.

#### Associazione con levodopa

Quando SIFROL è somministrato in associazione con levodopa si raccomanda di ridurre la dose di levodopa e di tenere costante la dose degli altri medicinali antiparkinsoniani durante l'incremento della dose di SIFROL.

A causa di possibili effetti additivi, occorre raccomandare attenzione quando i pazienti assumono medicinali sedativi o alcool in associazione a pramipexolo (vedere paragrafi 4.4, 4.7 e 4.8).

#### Medicinali antipsicotici

La co-somministrazione di medicinali antipsicotici con il pramipexolo deve essere evitata (vedere paragrafo 4.4) per esempio se possono essere attesi effetti antagonistici.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

Non sono stati studiati nell'uomo gli effetti sulla gravidanza e l'allattamento. Il pramipexolo non si è dimostrato teratogeno nel ratto e nel coniglio, ma è risultato embriotossico nel ratto a dosi tossiche per la madre (vedere paragrafo 5.3). SIFROL non deve essere usato durante la gravidanza tranne che sia chiaramente necessario, cioè solo se i potenziali benefici giustificano i potenziali rischi per il feto.

#### Allattamento

Poiché il trattamento con pramipexolo inibisce nell'uomo la secrezione di prolattina, si può verificare un'inibizione della lattazione.

Nelle donne non sono stati effettuati studi sull'escrezione di pramipexolo nel latte materno. Nei ratti la concentrazione di principio attivo, valutata mediante radiomarcatura, nel latte è maggiore rispetto a quella nel plasma. Non essendo disponibili dati nell'uomo, SIFROL non deve essere usato durante l'allattamento. Comunque, se la sua somministrazione è inevitabile, l'allattamento deve essere interrotto.

#### Fertilità

Non sono stati condotti studi sugli effetti di pramipexolo sulla fertilità nell'uomo. Negli studi sugli animali il pramipexolo ha alterato i cicli estrali e ridotto la fertilità nelle femmine, come atteso per un agonista della dopamina. Tuttavia questi studi non hanno evidenziato effetti diretti o indiretti dannosi sulla fertilità maschile.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

SIFROL compromette la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Possono verificarsi allucinazioni o sonnolenza.

I pazienti in trattamento con SIFROL che presentano sonnolenza e/o episodi di sonno ad esordio improvviso, devono essere informati di non guidare né di intraprendere attività in cui un insufficiente stato di vigilanza potrebbe porre loro o altri a rischio di gravi incidenti o di morte (ad es. usare macchinari) fino a quando la ricorrenza di tali episodi e la sonnolenza siano scomparsi (vedere anche paragrafi 4.4, 4.5, e 4.8).

### **4.8 Effetti indesiderati**

Sulla base dell'analisi dei dati accorpati degli studi verso placebo, comprendenti un totale di 1 778 pazienti trattati con pramipexolo e 1 297 pazienti trattati con placebo, le reazioni avverse sono

state frequentemente riportate in entrambi i gruppi. Il 67% dei pazienti trattati con pramipexolo ed il 54% dei pazienti trattati con placebo ha riportato almeno una reazione avversa.

Solitamente la maggior parte delle reazioni avverse al farmaco si manifesta all'inizio della terapia e la maggior parte di esse tende a scomparire anche continuando il trattamento.

All'interno della classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono elencate per frequenza (numero di pazienti che si prevede manifestino la reazione), utilizzando le seguenti categorie: (molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); molto raro ( $< 1/10\ 000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Le reazioni avverse al farmaco più comunemente riportate ( $\geq 5\%$ ) in pazienti con la malattia di Parkinson più frequenti con il trattamento con pramipexolo rispetto a placebo sono state nausea, discinesia, ipotensione, capogiri, sonnolenza, insonnia, stipsi, allucinazioni, cefalea e senso di affaticamento. L'incidenza della sonnolenza è più alta a dosi maggiori di 1,5 mg di pramipexolo sale al giorno (vedere paragrafo 4.2). Una reazione avversa al farmaco più frequente in associazione a levodopa è stata la discinesia. Ipotensione può verificarsi all'inizio del trattamento, specialmente se pramipexolo è titolato troppo velocemente.

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune (≥ 1/10)</b>	<b>Comune (≥ 1/100, &lt; 1/10)</b>	<b>Non comune (≥ 1/1 000, &lt; 1/100)</b>	<b>Raro (≥ 1/10 000, &lt; 1/1 000)</b>	<b>Non nota</b>
Infezioni e infestazioni			polmonite		
Patologie endocrine			inappropriata secrezione di ormone antidiuretico <sup>1</sup>		
Disturbi psichiatrici		insonnia allucinazioni sogni anomali stato confusionale  sintomi comportamentali di disturbi del controllo degli impulsi e compulsioni	shopping compulsivo gioco d'azzardo patologico irrequietezza ipersessualità delirio disturbi della libido paranoia delirium alimentazione incontrollata <sup>1</sup> iperfagia <sup>1</sup>	mania	
Patologie del sistema nervoso	sonnolenza capogiri discinesia	cefalea	episodi di sonno ad esordio improvviso amnesia ipercinesia sincope		
Patologie dell'occhio		alterazioni della vista inclusa diplopia, visione offuscata acutezza visiva ridotta			
Patologie cardiache			insufficienza cardiaca <sup>1</sup>		
Patologie vascolari		ipotensione			
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			dispnea singhiozzo		
Patologie gastrointestinali	nausea	stipsi vomito			
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			ipersensibilità prurito rash		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella				erezione spontanea del pene	

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		sensò di affaticamento edema periferico			sindrome da astinenza di agonisti dopaminergici accompagnata da apatia, ansia, depressione, senso di affaticamento, sudorazione e dolore
Esami diagnostici		calo di peso accompagnato da calo di appetito	aumento di peso		

<sup>1</sup> Questo effetto indesiderato è stato osservato nell'esperienza post-marketing. Con una certezza del 95%, la categoria di frequenza non è maggiore a "non comune", ma potrebbe essere minore. Non è possibile effettuare una stima precisa della frequenza poiché l'effetto indesiderato non si è verificato nel database di studi clinici di 2 762 pazienti con la malattia di Parkinson trattati con pramipexolo.

### Descrizione di reazioni avverse selezionate

#### Sonnolenza

Pramipexolo è comunemente associato a sonnolenza ed è stato associato non comunemente a sonnolenza eccessiva diurna e ad episodi di sonno ad esordio improvviso (vedere anche paragrafo 4.4).

#### Disturbi della libido

Pramipexolo può essere associato non comunemente a disturbi della libido (aumento o diminuzione).

#### Disturbi del controllo degli impulsi

Gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, spese o acquisti compulsivi, alimentazione incontrollata ed alimentazione compulsiva possono manifestarsi in pazienti trattati con dopamino agonisti, incluso SIFROL (vedere paragrafo 4.4).

In uno studio trasversale, di screening retrospettivo e caso-controllo effettuato su 3 090 pazienti con malattia di Parkinson, il 13,6% di tutti i pazienti trattati con dopaminergici o non-dopaminergici aveva manifestato sintomi di disturbo del controllo degli impulsi durante i sei mesi precedenti. Le manifestazioni osservate includevano gioco d'azzardo patologico, shopping compulsivo, alimentazione incontrollata e comportamento sessuale compulsivo (ipersessualità). Possibili fattori di rischio indipendenti per i disturbi del controllo degli impulsi includevano trattamenti dopaminergici e dosi più elevate di trattamento dopaminergico, età inferiore ( $\leq 65$  anni), il non essere sposati e familiarità riferita dal paziente con il gioco d'azzardo patologico.

#### Sindrome da astinenza di agonisti dopaminergici

Effetti indesiderati non motori possono manifestarsi quando si diminuisce il dosaggio o si interrompono gli agonisti dopaminergici, compreso il pramipexolo. I sintomi comprendono apatia, ansia, depressione, senso di affaticamento, sudorazione e dolore (vedere paragrafo 4.4).

#### Insufficienza cardiaca

Negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing, l'insufficienza cardiaca è stata riportata in pazienti trattati con pramipexolo. In uno studio farmacoepidemiologico l'uso di pramipexolo è stato associato con un aumentato rischio di insufficienza cardiaca quando paragonato al non-uso di pramipexolo (rapporto di rischio osservato pari a 1,86; 95% CI, 1,21-2,85).

### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale

è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

#### **4.9 Sovradosaggio**

Non vi è esperienza clinica di un elevato sovradosaggio; comunque le reazioni avverse attese dovrebbero essere quelle correlate al profilo farmacodinamico di un agonista della dopamina, inclusi: nausea, vomito, ipercinesia, allucinazioni, agitazione e ipotensione. Non vi è un antidoto prestabilito in caso di sovradosaggio da agonista dopaminergico. Se sono presenti i segni di una stimolazione del sistema nervoso centrale, può essere indicato un agente neurolettico. Il trattamento del sovradosaggio può richiedere misure generali di supporto insieme a lavanda gastrica, somministrazione di liquidi per via endovenosa, somministrazione di carbone attivo e monitoraggio elettrocardiografico.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: farmaci anti-Parkinson, agonisti della dopamina, codice ATC: N04BC05.

##### Meccanismo d'azione

Il pramipexolo è un agonista della dopamina e si lega con alta selettività e specificità ai recettori della sottofamiglia D<sub>2</sub> della dopamina, nella quale ha affinità preferenziale per i recettori D<sub>3</sub>; è dotato di attività intrinseca completa.

Il pramipexolo allevia i deficit motori parkinsoniani stimolando i recettori della dopamina nel corpo striato. Studi sugli animali hanno dimostrato che il pramipexolo inibisce la sintesi, il rilascio e il turnover della dopamina.

##### Effetti farmacodinamici

In volontari sani è stata osservata una diminuzione dose-dipendente di prolattina. In uno studio clinico condotto su volontari sani, in cui SIFROL compresse a rilascio prolungato era stato titolato più velocemente di quanto raccomandato (ogni 3 giorni) fino a 3,15 mg di pramipexolo base (4,5 mg di sale) al giorno, è stato osservato un aumento della pressione arteriosa e del battito cardiaco. Tale effetto non è stato riscontrato negli studi condotti sui pazienti.

##### Efficacia e sicurezza clinica nella malattia di Parkinson

Nei pazienti, pramipexolo allevia i segni e i sintomi della malattia di Parkinson idiopatica. Gli studi clinici controllati verso placebo hanno coinvolto approssimativamente 1 800 pazienti con gravità della patologia compresa tra gli stadi I e V di Hoehn e Yahr trattati con pramipexolo. Di questi, circa 1 000 pazienti erano agli stadi più avanzati della malattia, ricevevano terapia concomitante con levodopa e soffrivano di complicazioni motorie.

Nella malattia di Parkinson in fase iniziale ed in fase avanzata, l'efficacia di pramipexolo negli studi clinici controllati si è mantenuta per circa sei mesi. Nel follow-up in aperto, durato per più di tre anni, non si è manifestato alcun segno di diminuzione dell'efficacia.

In uno studio clinico controllato in doppio-cieco durato due anni, il trattamento iniziale con pramipexolo ritardava significativamente l'insorgenza di complicazioni motorie e, quando confrontato al trattamento iniziale con levodopa, riduceva la loro frequenza. Il ritardo delle complicanze motorie ottenuto con pramipexolo dovrebbe controbilanciare la maggiore efficacia sulla funzionalità motoria della levodopa (come misurato dalla variazione media del punteggio dell'UPDRS). L'incidenza complessiva di allucinazioni e sonnolenza era generalmente più elevata durante la fase di titolazione nel gruppo pramipexolo. Tuttavia non c'era una differenza significativa durante la fase di mantenimento. Questi aspetti dovrebbero essere presi in considerazione quando si inizia un

trattamento con pramipexolo nei pazienti con malattia di Parkinson.

La sicurezza e l'efficacia di SIFROL compresse a rilascio prolungato nel trattamento della malattia di Parkinson sono state valutate nel corso di un programma di sviluppo multinazionale che prevedeva tre studi randomizzati, controllati. Due studi sono stati condotti in pazienti con malattia di Parkinson in fase iniziale ed uno studio è stato condotto in pazienti con malattia di Parkinson in fase avanzata.

La superiorità di SIFROL compresse a rilascio prolungato rispetto al placebo è stata dimostrata, sugli endpoint primari di efficacia (punteggio parti II + III della scala UPDRS) e secondari chiave (percentuale di risposta alla CGI-I e alla PGI-I), dopo 18 settimane di trattamento in uno studio clinico in doppio cieco e controllato verso placebo che includeva un totale di 539 pazienti con malattia di Parkinson in fase iniziale. Il mantenimento dell'efficacia è stato mostrato in pazienti trattati per 33 settimane. SIFROL compresse a rilascio prolungato non era inferiore a pramipexolo compresse a rilascio immediato valutato sulla base del punteggio delle parti II + III della scala UPDRS alla settimana 33.

In uno studio in doppio cieco controllato verso placebo che includeva un totale di 517 pazienti con malattia di Parkinson in fase avanzata che ricevevano contemporaneamente levodopa, la superiorità di SIFROL compresse a rilascio prolungato rispetto a placebo è stata dimostrata dopo 18 settimane di trattamento sugli endpoint primari di efficacia (punteggio parti II + III della scala UPDRS) e secondari chiave (off-time).

L'efficacia e la tollerabilità del passaggio dalla sera alla mattina da SIFROL compresse a SIFROL compresse a rilascio prolungato alla stessa dose giornaliera sono state valutate in uno studio clinico in doppio cieco condotto in pazienti con malattia di Parkinson in fase iniziale.

L'efficacia si è mantenuta in 87 dei 103 pazienti che sono passati a SIFROL compresse a rilascio prolungato. Di questi 87 pazienti, l'82,8% non ha modificato la propria dose, il 13,8% l'ha aumentata e il 3,4% l'ha diminuita.

Nella metà dei 16 pazienti in cui non è stato soddisfatto il criterio di mantenimento dell'efficacia sul punteggio delle parti II + III della scala UPDRS, la variazione dal basale non è stata considerata clinicamente significativa.

Solo un paziente passato a SIFROL compresse a rilascio prolungato ha manifestato un evento avverso correlato al farmaco che ha determinato la sospensione del trattamento.

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con SIFROL in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per la malattia di Parkinson (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Dopo somministrazione orale il pramipexolo è completamente assorbito. La biodisponibilità assoluta è maggiore del 90%.

In uno studio di fase I, in cui le compresse di pramipexolo a rilascio immediato e a rilascio prolungato sono state valutate a digiuno, la concentrazione plasmatica minima e massima ( $C_{min}$ ,  $C_{max}$ ) e l'esposizione (AUC) della stessa dose giornaliera di SIFROL compresse a rilascio prolungato, somministrata una volta al giorno, e di SIFROL compresse somministrato tre volte al giorno erano equivalenti.

La somministrazione singola giornaliera di SIFROL compresse a rilascio prolungato determina fluttuazioni meno frequenti della concentrazione plasmatica di pramipexolo nelle 24 ore rispetto alla somministrazione tre volte al giorno di pramipexolo compresse a rilascio immediato.

Le concentrazioni plasmatiche massime sono raggiunte circa 6 ore dopo la somministrazione di SIFROL compresse a rilascio prolungato una volta al giorno. Lo steady state di esposizione si ottiene

al più tardi dopo 5 giorni di somministrazione continua.

Generalmente l'assunzione concomitante con il cibo non altera la biodisponibilità di pramipexolo. Un pasto ricco di grassi induceva un aumento della concentrazione di picco ( $C_{max}$ ) di circa il 24% dopo la somministrazione di una dose singola e di circa il 20% dopo somministrazioni di dosi multiple ed un ritardo di circa 2 ore nel raggiungimento della concentrazione di picco nei volontari sani.

L'esposizione totale (AUC) non era alterata dall'assunzione concomitante di cibo. L'aumento della  $C_{max}$  non è considerato clinicamente rilevante. Negli studi di Fase III che stabilivano la sicurezza e l'efficacia di SIFROL compresse a rilascio prolungato, i pazienti erano stati istruiti ad assumere il medicinale in studio indipendentemente dal cibo.

Mentre il peso corporeo non ha impatto sull'AUC, è risultato influenzare il volume di distribuzione e pertanto le concentrazioni di picco  $C_{max}$ . Un peso corporeo ridotto di 30 kg determina un aumento della  $C_{max}$  del 45%. Tuttavia, negli studi di Fase III condotti in pazienti con malattia di Parkinson, non è stata rilevata un'influenza clinicamente significativa del peso corporeo sull'efficacia terapeutica e sulla tollerabilità di SIFROL compresse a rilascio prolungato.

Il pramipexolo mostra una cinetica lineare e una bassa variabilità inter-pazienti dei livelli plasmatici.

#### Distribuzione

Nell'uomo il legame proteico del pramipexolo è molto basso (< 20%) e il volume di distribuzione è elevato (400 L). Nel ratto si sono osservate elevate concentrazioni di pramipexolo nei tessuti cerebrali (circa 8 volte superiori rispetto al plasma).

#### Biotrasformazione

Nell'uomo il pramipexolo è metabolizzato solo in piccola parte.

#### Eliminazione

La via principale di eliminazione del pramipexolo è l'escrezione renale, in forma immodificata. Circa il 90% del farmaco  $^{14}C$ -marcato assorbito viene escreto attraverso i reni, mentre il 2% si rinviene nelle feci. La clearance totale del pramipexolo è di circa 500 mL/min e la clearance renale è di circa 400 mL/min. L'emivita ( $t_{1/2}$ ) di eliminazione varia da 8 ore nel giovane a 12 ore nell'anziano.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Studi di tossicità a dosi ripetute hanno dimostrato che il pramipexolo esercita effetti funzionali, coinvolgendo principalmente il sistema nervoso centrale e il sistema riproduttivo femminile, probabilmente a causa dell'eccessivo effetto farmacodinamico di pramipexolo.

Nella cavia sono state rilevate diminuzioni della pressione diastolica e sistolica e della frequenza cardiaca; nella scimmia è stata notata una tendenza ad un effetto ipotensivo.

Gli effetti potenziali del pramipexolo sulla funzione riproduttiva sono stati studiati nel ratto e nel coniglio. Il pramipexolo non è risultato teratogeno nel ratto e nel coniglio ma si è dimostrato embriotossico nel ratto a dosi tossiche per la madre. Viste le specie animali studiate e i limitati parametri valutati, gli eventi avversi del pramipexolo sulla gravidanza e sulla fertilità maschile non sono stati ancora completamente chiariti.

Nei ratti è stato osservato un ritardo dello sviluppo sessuale (ovvero della separazione del prepuzio e dell'apertura della vagina). La rilevanza nell'uomo di questi dati non è nota.

Il pramipexolo non è risultato genotossico. In uno studio di carcinogenesi, i ratti maschi hanno sviluppato iperplasia e adenomi delle cellule di Leydig, attribuibili all'effetto inibitorio del pramipexolo sulla secrezione di prolattina. Queste osservazioni non sono rilevanti per l'impiego clinico nell'uomo. Lo stesso studio ha dimostrato che a dosi di 2 mg/kg (di sale) e più elevate, il pramipexolo causa degenerazione retinica nel ratto albino. Quest'ultimo effetto non è stato osservato nel ratto dotato dei normali pigmenti né in uno studio di cancerogenesi a 2 anni nel topo albino o in

tutte le altre specie studiate.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Ipromellosa 2208  
Amido di mais  
Carbomer 941  
Silice colloidale anidra  
Magnesio stearato

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.  
Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister di OPA/alluminio/PVC-alluminio.  
Ogni blister contiene 10 compresse a rilascio prolungato.  
Astucci contenenti 1, 3 o 10 blister (10, 30 o 100 compresse a rilascio prolungato).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

SIFROL 0,26 mg compresse a rilascio prolungato  
EU/1/97/050/013-015

SIFROL 0,52 mg compresse a rilascio prolungato  
EU/1/97/050/016-018

SIFROL 1,05 mg compresse a rilascio prolungato  
EU/1/97/050/019-021

SIFROL 1,57 mg compresse a rilascio prolungato  
EU/1/97/050/028-030

SIFROL 2,1 mg compresse a rilascio prolungato  
EU/1/97/050/022-024

SIFROL 2,62 mg compresse a rilascio prolungato  
EU/1/97/050/031-033

SIFROL 3,15 mg compresse a rilascio prolungato  
EU/1/97/050/025-027

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 14 ottobre 1997

Data del rinnovo più recente: 14 ottobre 2007

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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 Parigi  
Francia

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

## INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Astuccio

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SIFROL 0,088 mg compresse  
pramipexolo

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 0,125 mg di pramipexolo dicloridrato monoidrato equivalenti a 0,088 mg di pramipexolo.

### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

### 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 compresse  
100 compresse

### 5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

### 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

### 7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

### 8. DATA DI SCADENZA

Scad.

### 9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C.  
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

SIFROL 0,088 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**Blister**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

SIFROL 0,088 mg compresse  
pramipexolo

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. ALTRO**

## INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Astuccio

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SIFROL 0,18 mg compresse  
pramipexolo

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 0,25 mg di pramipexolo dicloridrato monoidrato equivalenti a 0,18 mg di pramipexolo.

### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

### 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 compresse  
100 compresse

### 5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

### 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

### 7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

### 8. DATA DI SCADENZA

Scad.

### 9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C.  
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

SIFROL 0,18 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O SU STRIP**

**Blister**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

SIFROL 0,18 mg compresse  
pramipexolo

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. ALTRO**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**Astuccio**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

SIFROL 0,35 mg compresse  
pramipexolo

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 0,5 mg di pramipexolo dicloridrato monoidrato equivalenti a 0,35 mg di pramipexolo.

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

30 compresse  
100 compresse

### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

### **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C.  
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/97/050/011 a [30 compresse]  
EU/1/97/050/012 [100 compresse]

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

SIFROL 0,35 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O SU STRIP**

**Blister**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

SIFROL 0,35 mg compresse  
pramipexolo

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. ALTRO**

## INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Astuccio

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SIFROL 0,7 mg compresse  
pramipexolo

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 1,0 mg di pramipexolo dicloridrato monoidrato equivalente a 0,7 mg di pramipexolo.

### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

### 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 compresse  
100 compresse

### 5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

### 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

### 7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

### 8. DATA DI SCADENZA

Scad.

### 9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C.  
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

SIFROL 0,7 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O SU STRIP**

**Blister**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

SIFROL 0,7 mg compresse  
pramipexolo

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. ALTRO**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**Astuccio**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

SIFROL 0,26 mg compresse a rilascio prolungato  
pramipexolo

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 0,375 mg di pramipexolo dicloridrato monoidrato equivalenti a 0,26 mg di pramipexolo.

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

10 compresse a rilascio prolungato  
30 compresse a rilascio prolungato  
100 compresse a rilascio prolungato

### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale.  
Una volta al giorno.  
Deglutire la compressa intera, non masticare, dividere o frantumare.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

### **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/97/050/013 [10 compresse a rilascio prolungato]  
EU/1/97/050/014 [30 compresse a rilascio prolungato]  
EU/1/97/050/015 [100 compresse a rilascio prolungato]

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

SIFROL 0,26 mg compresse a rilascio prolungato

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**Blister**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

SIFROL 0,26 mg compresse a rilascio prolungato  
pramipexolo

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. ALTRO**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**Astuccio**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

SIFROL 0,52 mg compresse a rilascio prolungato  
pramipexolo

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 0,75 mg di pramipexolo dicloridrato monoidrato equivalenti a 0,52 mg di pramipexolo.

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

10 compresse a rilascio prolungato  
30 compresse a rilascio prolungato  
100 compresse a rilascio prolungato

### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale.  
Una volta al giorno.  
Deglutire la compressa intera, non masticare, dividere o frantumare.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

### **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/97/050/016 [10 compresse a rilascio prolungato]  
EU/1/97/050/017 [30 compresse a rilascio prolungato]  
EU/1/97/050/018 [100 compresse a rilascio prolungato]

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

SIFROL 0,52 mg compresse a rilascio prolungato

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**Blister**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

SIFROL 0,52 mg compresse a rilascio prolungato  
pramipexolo

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. ALTRO**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**Astuccio**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

SIFROL 1,05 mg compresse a rilascio prolungato  
pramipexolo

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 1,5 mg di pramipexolo dicloridrato monoidrato equivalenti a 1,05 mg di pramipexolo.

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

10 compresse a rilascio prolungato  
30 compresse a rilascio prolungato  
100 compresse a rilascio prolungato

### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale.  
Una volta al giorno.  
Deglutire la compressa intera, non masticare, dividere o frantumare.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

### **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/97/050/019 [10 compresse a rilascio prolungato]  
EU/1/97/050/020 [30 compresse a rilascio prolungato]  
EU/1/97/050/021 [100 compresse a rilascio prolungato]

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

SIFROL 1,05 mg compresse a rilascio prolungato

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**Blister**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

SIFROL 1,05 mg compresse a rilascio prolungato  
pramipexolo

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. ALTRO**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**Astuccio**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

SIFROL 1,57 mg compresse a rilascio prolungato  
pramipexolo

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 2,25 mg di pramipexolo dicloridrato monoidrato equivalenti a 1,57 mg di pramipexolo.

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

10 compresse a rilascio prolungato  
30 compresse a rilascio prolungato  
100 compresse a rilascio prolungato

### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale.  
Una volta al giorno.  
Deglutire la compressa intera, non masticare, dividere o frantumare.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

### **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/97/050/028 [10 compresse a rilascio prolungato]  
EU/1/97/050/029 [30 compresse a rilascio prolungato]  
EU/1/97/050/030 [100 compresse a rilascio prolungato]

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

SIFROL 1,57 mg compresse a rilascio prolungato

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**Blister**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

SIFROL 1,57 mg compresse a rilascio prolungato  
pramipexolo

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. ALTRO**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**Astuccio**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

SIFROL 2,1 mg compresse a rilascio prolungato  
pramipexolo

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 3 mg di pramipexolo dicloridrato monoidrato equivalenti a 2,1 mg di pramipexolo.

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

10 compresse a rilascio prolungato  
30 compresse a rilascio prolungato  
100 compresse a rilascio prolungato

### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale.  
Una volta al giorno.  
Deglutire la compressa intera, non masticare, dividere o frantumare.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

### **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/97/050/022 [10 compresse a rilascio prolungato]  
EU/1/97/050/023 [30 compresse a rilascio prolungato]  
EU/1/97/050/024 [100 compresse a rilascio prolungato]

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

SIFROL 2,1 mg compresse a rilascio prolungato

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**Blister**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

SIFROL 2,1 mg compresse a rilascio prolungato  
pramipexolo

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. ALTRO**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**Astuccio**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

SIFROL 2,62 mg compresse a rilascio prolungato  
pramipexolo

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 3,75 mg di pramipexolo dicloridrato monoidrato equivalenti a 2,62 mg di pramipexolo.

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

10 compresse a rilascio prolungato  
30 compresse a rilascio prolungato  
100 compresse a rilascio prolungato

### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale.  
Una volta al giorno.  
Deglutire la compressa intera, non masticare, dividere o frantumare.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

### **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/97/050/031 [10 compresse a rilascio prolungato]  
EU/1/97/050/032 [30 compresse a rilascio prolungato]  
EU/1/97/050/033 [100 compresse a rilascio prolungato]

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

SIFROL 2,62 mg compresse a rilascio prolungato

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**Blister**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

SIFROL 2,62 mg compresse a rilascio prolungato  
pramipexolo

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. ALTRO**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**Astuccio**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

SIFROL 3,15 mg compresse a rilascio prolungato  
pramipexolo

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 4,5 mg di pramipexolo dicloridrato monoidrato equivalenti a 3,15 mg di pramipexolo.

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

10 compresse a rilascio prolungato  
30 compresse a rilascio prolungato  
100 compresse a rilascio prolungato

### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale.  
Una volta al giorno.  
Deglutire la compressa intera, non masticare, dividere o frantumare.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

### **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/97/050/025 [10 compresse a rilascio prolungato]  
EU/1/97/050/026 [30 compresse a rilascio prolungato]  
EU/1/97/050/027 [100 compresse a rilascio prolungato]

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

SIFROL 3,15 mg compresse a rilascio prolungato

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**Blister**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

SIFROL 3,15 mg compresse a rilascio prolungato  
pramipexolo

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. ALTRO**

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

**SIFROL 0,088 mg compresse**

**SIFROL 0,18 mg compresse**

**SIFROL 0,35 mg compresse**

**SIFROL 0,7 mg compresse**

pramipexolo

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

### **Contenuto di questo foglio:**

1. Cos'è SIFROL e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere SIFROL
3. Come prendere SIFROL
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare SIFROL
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è SIFROL e a cosa serve**

SIFROL contiene il principio attivo pramipexolo e appartiene ad un gruppo di medicinali noti come agonisti dopaminergici che stimolano i recettori della dopamina situati nel cervello. La stimolazione dei recettori della dopamina nel cervello innesca gli impulsi nervosi che aiutano a controllare i movimenti del corpo.

#### **SIFROL è utilizzato per:**

- il trattamento dei sintomi della malattia di Parkinson primaria negli adulti. Può essere utilizzato da solo o in associazione con levodopa (un altro medicinale per la malattia di Parkinson).
- il trattamento della sindrome delle gambe senza riposo (RLS) primaria da moderata a grave negli adulti.

#### **2. Cosa deve sapere prima di prendere SIFROL**

##### **Non prenda SIFROL**

- se è allergico al pramipexolo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

##### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico prima di prendere SIFROL. Informi il medico se ha (aveva) o sviluppa una qualsiasi condizione medica o sintomo, soprattutto se appartenente al seguente elenco:

- Malattia renale.
- Allucinazioni (vedere, sentire o percepire cose inesistenti). La maggior parte delle allucinazioni sono visive.
- Discinesia (ad es. movimenti degli arti anormali, incontrollati). Se lei soffre di malattia di Parkinson in stato avanzato ed assume anche levodopa, potrebbe sviluppare discinesia durante la titolazione di SIFROL.

- Distonia (incapacità di mantenere corpo e collo in posizione eretta (distonia assiale)). In particolare, potrebbe manifestarsi flessione in avanti di testa e collo (nota anche come torcicollo anteriore), flessione in avanti della zona lombare (nota anche come camptocormia) o flessione laterale del tronco (nota anche come pleurotono o sindrome di Pisa).
- Sonnolenza ed episodi di sonno ad insorgenza improvvisa.
- Psicosi (ad es. comparabile con sintomi di schizofrenia).
- Alterazione della vista. Durante il trattamento con SIFROL si deve sottoporre a controlli regolari della vista.
- Gravi malattie del cuore o dei vasi sanguigni. Soprattutto all'inizio del trattamento sarà necessario che la sua pressione sanguigna sia controllata regolarmente. Ciò per evitare l'ipotensione posturale (il calo di pressione sanguigna alzandosi in piedi).
- Peggioramento dei sintomi della sindrome delle gambe senza riposo. Se nota che i sintomi insorgono prima del consueto alla sera (o persino nel pomeriggio), sono più intensi o coinvolgono parti più estese degli arti colpiti o coinvolgono altri arti. Il medico potrebbe ridurre la dose o interrompere il trattamento.

Informi il medico se lei, i suoi familiari o chi si prende cura di lei, notate che lei sta sviluppando uno stimolo o desiderio di comportarsi in modi per lei insoliti e che non riesce a resistere all'impulso, alla spinta o alla tentazione di compiere certe attività che possono danneggiare lei stesso o gli altri. Tali fenomeni sono chiamati disturbi del controllo degli impulsi e possono includere comportamenti come dipendenza da gioco d'azzardo, alimentazione o spese eccessive, desiderio o interesse sessuale insolitamente elevati con aumento di pensieri o di sensazioni sessuali. Il medico può avere bisogno di aggiustare la dose o interrompere la terapia.

Informi il medico se lei, i suoi familiari o chi si prende cura di lei notate che sta sviluppando mania (agitazione, sensazione di euforia o di sovraeccitazione) o delirium (ridotta consapevolezza, confusione o perdita del senso di realtà). Il medico può avere bisogno di aggiustare la dose o interrompere la terapia.

Informi il medico se riscontra sintomi quali depressione, apatia, ansia, senso di affaticamento, sudorazione o dolore dopo aver interrotto il trattamento o ridotto il dosaggio di SIFROL. Se i sintomi persistono per un periodo superiore ad alcune settimane, il medico potrebbe dover modificare la terapia.

Informi il medico se manifesta incapacità di mantenere corpo e collo in posizione eretta (distonia assiale). Se dovesse succedere, il medico potrebbe decidere di aggiustare o cambiare il trattamento.

### **Bambini e adolescenti**

L'uso di SIFROL non è raccomandato in bambini o adolescenti di età inferiore a 18 anni.

### **Altri medicinali e SIFROL**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, inclusi medicinali, preparazioni a base di erbe, prodotti dietetici o integratori ottenuti senza prescrizione medica.

Deve evitare l'assunzione di SIFROL in associazione a medicinali antipsicotici.

Presti attenzione se sta assumendo i seguenti medicinali:

- cimetidina (per trattare l'eccesso di acido nello stomaco e le ulcere gastriche)
- amantadina (che può essere utilizzata per trattare la malattia di Parkinson)
- mexiletina (per trattare i battiti del cuore irregolari, una condizione nota come aritmia ventricolare)
- zidovudina (che può essere utilizzata per trattare la sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS), una malattia del sistema immunitario dell'uomo)
- cisplatino (per trattare diversi tipi di cancro)
- chinina (che può essere utilizzata per la prevenzione di dolorosi crampi notturni alle gambe e per il trattamento di un tipo di malaria nota come malaria da falciparum (malaria maligna))

- procainamide (per trattare i battiti del cuore irregolari)

Se sta assumendo levodopa, si raccomanda di ridurre le dosi quando inizia il trattamento con SIFROL.

Presti attenzione se sta assumendo un qualsiasi medicinale calmante (che ha un effetto sedativo) o se sta assumendo alcol. In questi casi SIFROL può compromettere la sua capacità a guidare o utilizzare macchinari.

#### **SIFROL con cibo, bevande e alcol**

Deve essere cauto se assume alcol durante il trattamento con SIFROL. SIFROL può essere assunto con o senza cibo.

#### **Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

Il medico discuterà con lei se continuare l'assunzione di SIFROL.

Non è noto l'effetto di SIFROL sul feto. Pertanto non assuma SIFROL se è in gravidanza a meno che il medico non le dica di farlo.

SIFROL non deve essere assunto durante l'allattamento. SIFROL può ridurre la produzione di latte. Può anche passare nel latte e raggiungere il bambino. Se l'assunzione di SIFROL è inevitabile, l'allattamento deve essere sospeso.

Chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

#### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

SIFROL può causare allucinazioni (vedere, sentire o percepire cose inesistenti). Se dovesse accadere non guidi o utilizzi macchinari.

SIFROL è stato associato a sonnolenza ed episodi di sonno ad insorgenza improvvisa, particolarmente in pazienti con malattia di Parkinson. Se si manifestano questi effetti indesiderati, eviti di guidare e non utilizzi macchinari. Informi il medico se ciò dovesse accadere.

### **3. Come prendere SIFROL**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico. Il medico le indicherà il corretto dosaggio.

SIFROL può essere assunto con o senza cibo. Le compresse devono essere ingerite con acqua.

#### **Malattia di Parkinson**

La dose giornaliera deve essere assunta suddivisa in 3 dosi uguali.

Durante la prima settimana, la dose usuale è di 1 compressa di SIFROL 0,088 mg tre volte al giorno (equivalenti a 0,264 mg al giorno):

	<b>1<sup>a</sup> settimana</b>
Numero di compresse	1 compressa di SIFROL 0,088 mg tre volte al giorno
Dose totale giornaliera (mg)	0,264

Questa dose sarà aumentata ogni 5-7 giorni secondo le indicazioni del medico fino a che i sintomi non

siano controllati (dose di mantenimento).

	<b>2<sup>a</sup> settimana</b>	<b>3<sup>a</sup> settimana</b>
Numero di compresse	1 compressa di SIFROL 0,18 mg tre volte al giorno OPPURE 2 compresse di SIFROL 0,088 mg tre volte al giorno	1 compressa di SIFROL 0,35 mg tre volte al giorno OPPURE 2 compresse di SIFROL 0,18 mg tre volte al giorno
Dose totale giornaliera (mg)	0,54	1,1

La dose di mantenimento usuale è di 1,1 mg al giorno. Tuttavia la sua dose può essere anche ulteriormente aumentata. Se necessario, il medico può aumentare la dose di compresse fino ad un massimo di 3,3 mg al giorno di pramipexolo. È anche possibile una dose di mantenimento più bassa pari a tre compresse di SIFROL 0,088 mg al giorno.

	<b>Dose di mantenimento più bassa</b>	<b>Dose di mantenimento più alta</b>
Numero di compresse	1 compressa di SIFROL 0,088 mg tre volte al giorno	1 compressa di SIFROL 0,7 mg e 1 compressa di SIFROL 0,35 mg tre volte al giorno
Dose totale giornaliera (mg)	0,264	3,15

#### *Pazienti con malattia renale*

Se soffre di una malattia renale moderata o grave il medico le prescriverà una dose più bassa. In tal caso dovrà prendere le compresse solo una o due volte al giorno. Se lei soffre di una malattia renale moderata, la dose iniziale usuale è 1 compressa di SIFROL 0,088 mg due volte al giorno. Nel caso di grave malattia renale, la dose iniziale usuale è di solo 1 compressa di SIFROL 0,088 mg al giorno.

#### **Sindrome delle gambe senza riposo**

La dose è solitamente assunta una volta al giorno alla sera, 2-3 ore prima di recarsi a letto.

Durante la prima settimana, la dose usuale è di 1 compressa di SIFROL 0,088 mg una volta al giorno (equivalente a 0,088 mg al giorno):

	<b>1<sup>a</sup> settimana</b>
Numero di compresse	1 compressa di SIFROL 0,088 mg
Dose totale giornaliera (mg)	0,088

Questa dose sarà aumentata ogni 4-7 giorni secondo le indicazioni del medico fino a che i sintomi non siano controllati (dose di mantenimento).

	<b>2<sup>a</sup> settimana</b>	<b>3<sup>a</sup> settimana</b>	<b>4<sup>a</sup> settimana</b>
Numero di compresse	1 compressa di SIFROL 0,18 mg OPPURE 2 compresse di SIFROL 0,088 mg	1 compressa di SIFROL 0,35 mg OPPURE 2 compresse di SIFROL 0,18 mg OPPURE 4 compresse di SIFROL 0,088 mg	1 compressa di SIFROL 0,35 mg e 1 compressa di SIFROL 0,18 mg OPPURE 3 compresse di SIFROL 0,18 mg OPPURE 6 compresse di SIFROL 0,088 mg
Dose totale giornaliera (mg)	0,18	0,35	0,54

La dose giornaliera non deve superare 6 compresse di SIFROL 0,088 mg o una dose di 0,54 mg (0,75 mg di pramipexolo sale).

Se sospende l'assunzione delle compresse per un periodo superiore a qualche giorno e intende riprendere il trattamento, deve iniziare nuovamente dalla dose più bassa. Può quindi tornare alla sua dose come fatto la prima volta. Chieda consiglio al medico.

Il medico rivedrà il suo trattamento dopo 3 mesi per decidere se continuarlo oppure no.

#### *Pazienti con malattia renale*

Se soffre di una malattia renale grave, il trattamento con SIFROL potrebbe non essere indicato per lei.

#### **Se prende più SIFROL di quanto deve**

Se prende per errore troppe compresse,

- contatti immediatamente il medico o si rechi al pronto soccorso del più vicino ospedale.
- Potrebbero verificarsi vomito, senso di irrequietudine o uno qualsiasi degli effetti indesiderati descritti al paragrafo 4 (*Possibili effetti indesiderati*).

#### **Se dimentica di prendere SIFROL**

Non si preoccupi. Semplicemente salti completamente la dose, quindi assuma la successiva all'ora consueta.

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

#### **Se interrompe il trattamento con SIFROL**

Non interrompa l'assunzione di SIFROL senza averne prima parlato con il medico. Se deve sospendere il trattamento con questo medicinale, il medico ridurrà la dose gradualmente. Ciò riduce il rischio di peggioramento dei sintomi.

Se soffre di malattia di Parkinson non deve sospendere il trattamento con SIFROL bruscamente.

Un'improvvisa sospensione potrebbe indurre lo sviluppo di una condizione medica detta sindrome neurolettica maligna che può rappresentare un rischio maggiore per la salute. I sintomi includono:

- acinesia (perdita di movimento muscolare)
- rigidità muscolare
- febbre
- pressione del sangue instabile
- tachicardia (aumento del battito cardiaco)
- confusione
- livello ridotto di coscienza (ad es. coma)

Se interrompe il trattamento con SIFROL o lo riduce, potrebbe anche sviluppare una condizione medica chiamata sindrome da astinenza di agonisti dopaminergici. I sintomi includono depressione, apatia, ansia, senso di affaticamento, sudorazione o dolore. Se manifesta questi sintomi, deve contattare il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

#### 4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. La valutazione di questi effetti indesiderati si basa sulle seguenti frequenze:

<b>Molto comune</b>	può interessare più di 1 su 10 persone
<b>Comune</b>	può interessare fino a 1 su 10 persone
<b>Non comune</b>	può interessare fino a 1 su 100 persone
<b>Raro</b>	può interessare fino a 1 su 1 000 persone
<b>Molto raro</b>	può interessare fino a 1 su 10 000 persone
<b>Non nota</b>	la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

*Se soffre di malattia di Parkinson, può sviluppare i seguenti effetti indesiderati:*

##### **Molto comune:**

- Discinesia (ad es. movimenti involontari, anormali degli arti)
- Sonnolenza
- Capogiri
- Nausea (sensazione di malessere)

##### **Comune:**

- Impulso a comportarsi in modo inusuale
- Allucinazioni (vedere, sentire o percepire cose inesistenti)
- Confusione
- Stanchezza (senso di affaticamento)
- Mancanza di sonno (insonnia)
- Ritenzione di liquidi, solitamente nelle gambe (edema periferico)
- Mal di testa
- Ipotensione (bassa pressione del sangue)
- Sogni anomali
- Stipsi
- Alterazioni della vista
- Vomito (sensazione di malessere)
- Perdita di peso accompagnata da appetito ridotto

##### **Non comune:**

- Paranoia (ad es. eccessiva paura per il proprio benessere)
- Delirio
- Eccessiva sonnolenza durante il giorno ed episodi di sonno ad esordio improvviso
- Amnesia (disturbi della memoria)
- Ipercinesia (aumento dei movimenti e incapacità a restare fermi)
- Aumento di peso
- Reazioni allergiche (ad es. eruzione cutanea, prurito, ipersensibilità)
- Svenimento
- Insufficienza cardiaca (problemi cardiaci che possono causare respiro corto o gonfiore alle caviglie)\*
- Inappropriata secrezione di ormone antidiuretico\*
- Irrequietezza
- Dispnea (respirazione difficoltosa)
- Singhiozzo
- Polmonite (infezione dei polmoni)

- Incapacità a resistere all'impulso, spinta o tentazione di compiere un'azione che può essere dannosa per lei o per gli altri, che può includere:
  - Forte impulso a giocare d'azzardo in modo eccessivo nonostante gravi conseguenze personali o familiari.
  - Interesse sessuale alterato o aumentato e comportamento che causa preoccupazione significativa a lei o agli altri, per esempio un aumento dell'impulso sessuale.
  - Shopping o spese eccessive ed incontrollabili
  - Alimentazione incontrollata (mangiare grandi quantità di cibo in un breve periodo di tempo) o alimentazione compulsiva (mangiare più cibo del normale e più di quanto serve a soddisfare il suo appetito)\*
- Delirium (ridotta consapevolezza, confusione, perdita del senso di realtà)

**Raro:**

- Mania (agitazione, sensazione di euforia o di sovraeccitazione)
- Erezione spontanea del pene

**Non nota:**

- Dopo aver interrotto o ridotto il dosaggio di SIFROL, possono manifestarsi depressione, apatia, ansia, senso di affaticamento, sudorazione o dolore (sindrome da astinenza di agonisti dopaminergici o DAWS).

**Comunichi al medico se manifesta uno di questi comportamenti; le spiegherà come gestire o ridurre i sintomi.**

Per gli effetti indesiderati segnati con \* non è possibile fare una precisa stima della frequenza poiché questi effetti indesiderati non sono stati osservati in studi clinici tra 2 762 pazienti trattati con pramipexolo. La categoria di frequenza probabilmente non è maggiore di "non comune".

*Se soffre di sindrome delle gambe senza riposo, può sviluppare i seguenti effetti indesiderati:*

**Molto comune:**

- Nausea (sensazione di malessere)
- Sintomi che insorgono prima del consueto, sono più intensi o coinvolgono altri arti (peggioramento dei sintomi della sindrome delle gambe senza riposo).

**Comune:**

- Alterazioni del sonno, come difficoltà a dormire (insonnia) e sonnolenza
- Stanchezza (senso di affaticamento)
- Mal di testa
- Sogni anomali
- Stipsi
- Capogiri
- Vomito (sensazione di malessere)

**Non comune:**

- Impulso a comportarsi in modo inusuale\*
- Insufficienza cardiaca (problemi cardiaci che possono causare respiro corto o gonfiore alle caviglie)\*
- Inappropriata secrezione di ormone antidiuretico\*
- Discinesia (ad es. movimenti involontari, anormali degli arti)
- Ipercinesia (aumento dei movimenti e incapacità a restare fermi)\*
- Paranoia (ad es. eccessiva paura per il proprio benessere)\*
- Delirio\*
- Amnesia (disturbi della memoria)\*
- Allucinazioni (vedere, sentire o percepire cose inesistenti)
- Confusione
- Eccessiva sonnolenza durante il giorno ed episodi di sonno ad esordio improvviso

- Aumento di peso
- Ipotensione (bassa pressione del sangue)
- Ritenzione di liquidi, solitamente nelle gambe (edema periferico)
- Reazioni allergiche (ad es. eruzione cutanea, prurito, ipersensibilità)
- Svenimento
- Irrequietezza
- Alterazioni della vista
- Perdita di peso accompagnata da calo di appetito
- Dispnea (respirazione difficoltosa)
- Singhiozzo
- Polmonite (infezione dei polmoni)\*
- Incapacità a resistere all'impulso, spinta o tentazione di compiere un'azione che può essere dannosa per lei o per gli altri, che può includere:
  - Forte impulso a giocare d'azzardo in modo eccessivo nonostante gravi conseguenze personali o familiari.\*
  - Interesse sessuale alterato o aumentato e comportamento che causa preoccupazione significativa a lei o agli altri, per esempio un aumento dell'impulso sessuale.\*
  - Shopping o spese eccessive ed incontrollabili\*
  - Alimentazione incontrollata (mangiare grandi quantità di cibo in un breve periodo di tempo) o alimentazione compulsiva (mangiare più cibo del normale e più di quanto serve a soddisfare il suo appetito)\*
- Mania (agitazione, sensazione di euforia o di sovraeccitazione)\*
- Delirium (ridotta consapevolezza, confusione, perdita del senso di realtà)\*

**Raro:**

- Erezione spontanea del pene

**Non nota:**

- Dopo aver interrotto o ridotto il dosaggio di SIFROL, possono manifestarsi depressione, apatia, ansia, senso di affaticamento, sudorazione o dolore (sindrome da astinenza di agonisti dopaminergici o DAWS).

**Comunichi al medico se manifesta uno di questi comportamenti; le spiegherà come gestire o ridurre i sintomi.**

Per gli effetti indesiderati segnati con \* non è possibile fare una precisa stima della frequenza poiché questi effetti indesiderati non sono stati osservati in studi clinici tra 1 395 pazienti trattati con pramipexolo. La categoria di frequenza probabilmente non è maggiore di “non comune”.

**Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

**5. Come conservare SIFROL**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C.

Conservare nella confezione originale per proteggere le compresse dalla luce.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene SIFROL**

Il principio attivo è pramipexolo.

Ogni compressa contiene 0,088 mg, 0,18 mg, 0,35 mg o 0,7 mg di pramipexolo rispettivamente come 0,125 mg, 0,25 mg, 0,5 mg o 1 mg di pramipexolo dicloridrato monoidrato.

Gli altri componenti sono mannitolo, amido di mais, silice colloidale anidra, povidone K25, magnesio stearato.

### **Descrizione dell'aspetto di SIFROL e contenuto della confezione**

Le compresse di SIFROL 0,088 mg sono bianche, di forma rotonda, piatte e non sono divisibili.

Le compresse di SIFROL 0,18 mg e di SIFROL 0,35 mg sono bianche, di forma ovale e piatte. Sono incise su entrambe le facce e divisibili a metà.

Le compresse di SIFROL 0,7 mg sono bianche, di forma rotonda e piatte. Sono incise su entrambe le facce e divisibili a metà.

Tutte le compresse presentano il logo di Boehringer Ingelheim impresso su una faccia e i codici P6, P7, P8 o P9 sull'altra, che rappresentano il dosaggio della compressa, rispettivamente 0,088 mg, 0,18 mg, 0,35 mg e 0,7 mg.

Tutti i dosaggi di SIFROL sono disponibili in blister di alluminio ciascuno da 10 compresse, confezionati in astucci di cartone contenenti 3 o 10 blister (30 o 100 compresse). È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

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

### **Produttore**

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 Parigi  
Francia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato {MM/AAAA}**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

**SIFROL 0,26 mg compresse a rilascio prolungato**  
**SIFROL 0,52 mg compresse a rilascio prolungato**  
**SIFROL 1,05 mg compresse a rilascio prolungato**  
**SIFROL 1,57 mg compresse a rilascio prolungato**  
**SIFROL 2,1 mg compresse a rilascio prolungato**  
**SIFROL 2,62 mg compresse a rilascio prolungato**  
**SIFROL 3,15 mg compresse a rilascio prolungato**  
pramipexolo

### **Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

### **Contenuto di questo foglio:**

1. Cos'è SIFROL e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere SIFROL
3. Come prendere SIFROL
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare SIFROL
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è SIFROL e a cosa serve**

SIFROL contiene il principio attivo pramipexolo e appartiene ad un gruppo di medicinali noti come agonisti dopaminergici che stimolano i recettori della dopamina situati nel cervello. La stimolazione dei recettori della dopamina nel cervello innesca gli impulsi nervosi che aiutano a controllare i movimenti del corpo.

SIFROL è utilizzato per il trattamento dei sintomi della malattia di Parkinson primaria negli adulti. Può essere utilizzato da solo o in associazione con levodopa (un altro medicinale per la malattia di Parkinson).

#### **2. Cosa deve sapere prima di prendere SIFROL**

##### **Non prenda SIFROL**

- se è allergico al pramipexolo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

##### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico prima di prendere SIFROL. Informi il medico se ha (aveva) o sviluppa una qualsiasi condizione medica o sintomo, soprattutto se appartenente al seguente elenco:

- Malattia renale.
- Allucinazioni (vedere, sentire o percepire cose inesistenti). La maggior parte delle allucinazioni sono visive.
- Discinesia (ad es. movimenti degli arti anormali, incontrollati). Se lei soffre di malattia di Parkinson in stato avanzato ed assume anche levodopa, potrebbe sviluppare discinesia durante la titolazione di SIFROL.

- Distonia (incapacità di mantenere corpo e collo in posizione eretta (distonia assiale)). In particolare, potrebbe manifestarsi flessione in avanti di testa e collo (nota anche come torcicollo anteriore), flessione in avanti della zona lombare (nota anche come camptocormia) o flessione laterale del tronco (nota anche come pleurotono o sindrome di Pisa).
- Sonnolenza ed episodi di sonno ad insorgenza improvvisa
- Psicosi (ad es. comparabile con sintomi di schizofrenia).
- Alterazione della vista. Durante il trattamento con SIFROL si deve sottoporre a controlli regolari della vista.
- Gravi malattie del cuore o dei vasi sanguigni. Soprattutto all'inizio del trattamento sarà necessario che la sua pressione sanguigna sia controllata regolarmente. Ciò per evitare l'ipotensione posturale (il calo di pressione sanguigna alzandosi in piedi).

Informi il medico se lei, i suoi familiari o chi si prende cura di lei, notate che lei sta sviluppando uno stimolo o desiderio di comportarsi in modi per lei insoliti e che non riesce a resistere all'impulso, alla spinta o alla tentazione di compiere certe attività che possono danneggiare lei stesso o gli altri. Tali fenomeni sono chiamati disturbi del controllo degli impulsi e possono includere comportamenti come dipendenza da gioco d'azzardo, alimentazione o spese eccessive, desiderio o interesse sessuale insolitamente elevati con aumento di pensieri o di sensazioni sessuali. Il medico può avere bisogno di aggiustare la dose o interrompere la terapia.

Informi il medico se lei, i suoi familiari o chi si prende cura di lei notate che sta sviluppando mania (agitazione, sensazione di euforia o di sovraeccitazione) o delirium (ridotta consapevolezza, confusione, perdita del senso di realtà). Il medico può avere bisogno di aggiustare la dose o interrompere la terapia.

Informi il medico se riscontra sintomi quali depressione, apatia, ansia, senso di affaticamento, sudorazione o dolore dopo aver interrotto il trattamento o ridotto il dosaggio di SIFROL. Se i sintomi persistono per un periodo superiore ad alcune settimane, il medico potrebbe dover modificare la terapia.

Informi il medico se manifesta incapacità di mantenere corpo e collo in posizione eretta (distonia assiale). Se dovesse succedere, il medico potrebbe decidere di aggiustare o cambiare il trattamento.

SIFROL compresse a rilascio prolungato è una compressa studiata appositamente per il rilascio graduale del principio attivo, una volta che la compressa venga ingerita. È possibile che parti delle compresse vengano espulse e osservate nelle feci e che abbiano l'aspetto di compresse intere. Informi il medico se dovesse rinvenire pezzi di compressa nelle feci.

### **Bambini e adolescenti**

L'uso di SIFROL non è raccomandato in bambini o adolescenti di età inferiore a 18 anni.

### **Altri medicinali e SIFROL**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, inclusi medicinali, preparazioni a base di erbe, prodotti dietetici o integratori ottenuti senza prescrizione medica.

Deve evitare l'assunzione di SIFROL in associazione a medicinali antipsicotici.

Presti attenzione se sta assumendo i seguenti medicinali:

- cimetidina (per trattare l'eccesso di acido nello stomaco e le ulcere gastriche)
- amantadina (che può essere utilizzata per trattare la malattia di Parkinson)
- mexiletina (per trattare i battiti del cuore irregolari, una condizione nota come aritmia ventricolare)
- zidovudina (che può essere utilizzata per trattare la sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS), una malattia del sistema immunitario dell'uomo)
- cisplatino (per trattare diversi tipi di cancro)
- chinina (che può essere utilizzata per la prevenzione di dolorosi crampi notturni alle gambe e

- per il trattamento di un tipo di malaria nota come malaria da falciparum (malaria maligna)
- procainamide (per trattare i battiti del cuore irregolari)

Se sta assumendo levodopa, si raccomanda di ridurre le dosi quando inizia il trattamento con SIFROL.

Presti attenzione se sta assumendo un qualsiasi medicinale calmante (che ha un effetto sedativo) o se sta assumendo alcol. In questi casi SIFROL può compromettere la sua capacità a guidare o utilizzare macchinari.

#### **SIFROL con cibo, bevande e alcol**

Deve essere cauto se assume alcol durante il trattamento con SIFROL. SIFROL può essere assunto con o senza cibo.

#### **Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale. Il medico discuterà con lei se continuare l'assunzione di SIFROL.

Non è noto l'effetto di SIFROL sul feto. Pertanto non assuma SIFROL se è in gravidanza a meno che il medico non le dica di farlo.

SIFROL non deve essere assunto durante l'allattamento. SIFROL può ridurre la produzione di latte. Può anche passare nel latte e raggiungere il bambino. Se l'assunzione di SIFROL è inevitabile, l'allattamento deve essere sospeso.

Chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

#### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

SIFROL può causare allucinazioni (vedere, sentire o percepire cose inesistenti). Se dovesse accadere non guidi o utilizzi macchinari.

SIFROL è stato associato a sonnolenza ed episodi di sonno ad insorgenza improvvisa, particolarmente in pazienti con malattia di Parkinson. Se si manifestano questi effetti indesiderati, eviti di guidare e non utilizzi macchinari. Informi il medico se ciò dovesse accadere.

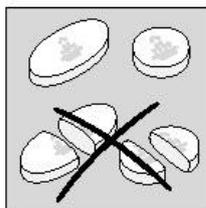
### **3. Come prendere SIFROL**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico. Il medico le indicherà il corretto dosaggio.

Prenda SIFROL compresse a rilascio prolungato solo una volta al giorno ed ogni giorno indicativamente alla stessa ora.

SIFROL può essere assunto con o senza cibo. Deglutisca le compresse intere con dell'acqua.

Non mastichi, divida o frantumi le compresse a rilascio prolungato. Se lo fa, c'è il rischio di sovradosaggio, perché il medicinale può essere rilasciato troppo rapidamente all'interno del suo organismo.



Durante la prima settimana, la dose usuale giornaliera è 0,26 mg di pramipexolo. Questa dose sarà aumentata ogni 5-7 giorni secondo le indicazioni del medico fino a che i sintomi non siano controllati (dose di mantenimento).

<b>Schema della dose crescente di SIFROL compresse a rilascio prolungato</b>		
Settimana	Dose giornaliera (mg)	Numero di compresse
1	0,26	Una compressa a rilascio prolungato di SIFROL 0,26 mg.
2	0,52	Una compressa a rilascio prolungato di SIFROL 0,52 mg, OPPURE due compresse a rilascio prolungato di SIFROL 0,26 mg.
3	1,05	Una compressa a rilascio prolungato di SIFROL 1,05 mg, OPPURE due compresse a rilascio prolungato di SIFROL 0,52 mg, OPPURE quattro compresse a rilascio prolungato di SIFROL 0,26 mg.

La dose di mantenimento usuale è di 1,05 mg al giorno. Tuttavia la sua dose può essere anche ulteriormente aumentata. Se necessario, il medico può aumentare la dose fino ad un massimo di 3,15 mg al giorno di pramipexolo. È anche possibile una dose di mantenimento più bassa pari a una compressa di SIFROL 0,26 mg compresse a rilascio prolungato al giorno.

#### *Pazienti con malattia renale*

Se soffre di una malattia renale, il medico può indicarle di assumere la dose iniziale usuale di compresse a rilascio prolungato da 0,26 mg solo a giorni alterni per la prima settimana. Successivamente il medico può aumentare la frequenza della dose a una compressa a rilascio prolungato da 0,26 mg ogni giorno. Se è necessario un ulteriore aumento della dose, il medico può incrementarla di 0,26 mg di pramipexolo.

Se soffre di gravi problemi renali, il medico può ritenere necessario darle un differente medicinale sempre a base di pramipexolo. Se durante il trattamento i suoi problemi renali peggiorano, deve contattare il medico il prima possibile.

#### *Se sta passando da SIFROL compresse (a rilascio immediato)*

Il medico baserà la scelta della dose di SIFROL compresse a rilascio prolungato sulla dose di SIFROL compresse (a rilascio immediato) che stava assumendo.

Assuma SIFROL compresse (a rilascio immediato) come al solito il giorno prima del passaggio. Quindi assuma SIFROL compresse a rilascio prolungato la mattina seguente e non assuma più SIFROL compresse (a rilascio immediato).

#### **Se prende più SIFROL di quanto deve**

Se prende per errore troppe compresse,

- contatti immediatamente il medico o si rechi al pronto soccorso del più vicino ospedale.
- Potrebbero verificarsi vomito, senso di irrequietudine o uno qualsiasi degli effetti indesiderati descritti al paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati".

#### **Se dimentica di prendere SIFROL**

Se dimentica di prendere una dose di SIFROL, ma se ne accorge nelle 12 ore successive all'orario consueto di assunzione prenda subito la compressa e quindi la successiva al solito orario.

Se sono già trascorse 12 ore, semplicemente prenda la dose successiva all'ora consueta. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

#### **Se interrompe il trattamento con SIFROL**

Non interrompa l'assunzione di SIFROL senza averne prima parlato con il medico. Se deve sospendere il trattamento con questo medicinale, il medico ridurrà la dose gradualmente. Ciò riduce il rischio di peggioramento dei sintomi.

Se soffre di malattia di Parkinson non deve sospendere il trattamento con SIFROL bruscamente. Un'improvvisa sospensione potrebbe indurre lo sviluppo di una condizione medica detta sindrome neurolettica maligna che può rappresentare un rischio maggiore per la salute. I sintomi includono:

- acinesia (perdita di movimento muscolare)
- rigidità muscolare
- febbre
- pressione del sangue instabile
- tachicardia (aumento del battito cardiaco)
- confusione
- livello ridotto di coscienza (ad es. coma)

Se interrompe il trattamento con SIFROL o lo riduce, potrebbe anche sviluppare una condizione medica chiamata sindrome da astinenza di agonisti dopaminergici. I sintomi includono depressione, apatia, ansia, senso di affaticamento, sudorazione o dolore. Se manifesta questi sintomi, deve contattare il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

#### 4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. La valutazione di questi effetti indesiderati si basa sulle seguenti frequenze:

<b>Molto comune</b>	può interessare più di 1 su 10 persone
<b>Comune</b>	può interessare fino a 1 su 10 persone
<b>Non comune</b>	può interessare fino a 1 su 100 persone
<b>Raro</b>	può interessare fino a 1 su 1 000 persone
<b>Molto raro</b>	può interessare fino a 1 su 10 000 persone
<b>Non nota</b>	la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

Può sviluppare i seguenti effetti indesiderati:

##### **Molto comune:**

- Discinesia (ad es. movimenti involontari, anormali degli arti)
- Sonnolenza
- Capogiri
- Nausea (sensazione di malessere)

##### **Comune:**

- Impulso a comportarsi in modo inusuale
- Allucinazioni (vedere, sentire o percepire cose inesistenti)
- Confusione
- Stanchezza (senso di affaticamento)
- Mancanza di sonno (insonnia)
- Ritenzione di liquidi, solitamente nelle gambe (edema periferico)
- Mal di testa
- Ipotensione (bassa pressione del sangue)
- Sogni anomali
- Stipsi
- Alterazioni della vista
- Vomito (sensazione di malessere)
- Perdita di peso accompagnata da appetito ridotto

##### **Non comune:**

- Paranoia (ad es. eccessiva paura per il proprio benessere)

- Delirio
- Eccessiva sonnolenza durante il giorno ed episodi di sonno ad esordio improvviso
- Amnesia (disturbi della memoria)
- Ipercinesia (aumento dei movimenti e incapacità a restare fermi)
- Aumento di peso
- Reazioni allergiche (ad es. eruzione cutanea, prurito, ipersensibilità)
- Svenimento
- Insufficienza cardiaca (problemi cardiaci che possono causare respiro corto o gonfiore alle caviglie)\*
- Inappropriata secrezione di ormone antidiuretico\*
- Irrequietezza
- Dispnea (respirazione difficoltosa)
- Singhiozzo
- Polmonite (infezione dei polmoni)
- Incapacità a resistere all'impulso, spinta o tentazione di compiere un'azione che può essere dannosa per lei o per gli altri, che può includere:
  - Forte impulso a giocare d'azzardo in modo eccessivo nonostante gravi conseguenze personali o familiari.
  - Interesse sessuale alterato o aumentato e comportamento che causa preoccupazione significativa a lei o agli altri, per esempio un aumento dell'impulso sessuale.
  - Shopping o spese eccessive ed incontrollabili
  - Alimentazione incontrollata (mangiare grandi quantità di cibo in un breve periodo di tempo) o alimentazione compulsiva (mangiare più cibo del normale e più di quanto serve a soddisfare il suo appetito)\*
- Delirium (ridotta consapevolezza, confusione, perdita del senso di realtà)

**Raro:**

- Mania (agitazione, sensazione di euforia o di sovraeccitazione)
- Erezione spontanea del pene

**Non nota:**

- Dopo aver interrotto o ridotto il dosaggio di SIFROL, possono manifestarsi depressione, apatia, ansia, senso di affaticamento, sudorazione o dolore (sindrome da astinenza di agonisti dopaminergici o DAWS).

**Comunichi al medico se manifesta uno di questi comportamenti; le spiegherà come gestire o ridurre i sintomi.**

Per gli effetti indesiderati segnati con \* non è possibile fare una precisa stima della frequenza poiché questi effetti indesiderati non sono stati osservati in studi clinici tra 2 762 pazienti trattati con pramipexolo. La categoria di frequenza probabilmente non è maggiore di "non comune".

**Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#).

Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

**5. Come conservare SIFROL**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.  
Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene SIFROL**

Il principio attivo è pramipexolo.

Ogni compressa contiene 0,26 mg, 0,52 mg, 1,05 mg, 1,57 mg, 2,1 mg, 2,62 mg o 3,15 mg di pramipexolo rispettivamente come 0,375 mg, 0,75 mg, 1,5 mg, 2,25 mg, 3 mg, 3,75 mg o 4,5 mg di pramipexolo dicloridrato monoidrato.

Gli altri componenti sono ipromellosa 2208, amido di mais, carbomer 941, silice colloidale anidra, magnesio stearato.

### **Descrizione dell'aspetto di SIFROL e contenuto della confezione**

Le compresse di SIFROL 0,26 mg e di SIFROL 0,52 mg a rilascio prolungato sono da bianche a quasi bianche, di forma rotonda e con i bordi smussati.

Le compresse di SIFROL 1,05 mg, di SIFROL 1,57 mg, di SIFROL 2,1 mg, di SIFROL 2,62 mg e di SIFROL 3,15 mg a rilascio prolungato sono da bianche a quasi bianche e di forma ovale.

Tutte le compresse hanno il logo di Boehringer Ingelheim impresso su un lato ed il codice P1, P2, P3, P12, P4, P13 o P5 sull'altro, che rappresenta il dosaggio delle compresse 0,26 mg, 0,52 mg, 1,05 mg, 1,57 mg, 2,1 mg, 2,62 mg e 3,15 mg rispettivamente.

Tutti i dosaggi di SIFROL sono disponibili in blister di alluminio ciascuno da 10 compresse, confezionati in astucci di cartone contenenti 1, 3 o 10 blister (10, 30 o 100 compresse a rilascio prolungato). È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

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

### **Produttore**

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 Parigi  
Francia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato {MM/AAAA}**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.