

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

SIFROL 0,088 mg tabletter
SIFROL 0,18 mg tabletter
SIFROL 0,35 mg tabletter
SIFROL 0,7 mg tabletter
SIFROL 1,1 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

SIFROL 0,088 mg tabletter

Varje tablett innehåller 0,125 mg pramipexoldihydrokloridmonohydrat vilket motsvarar 0,088 mg pramipexol.

SIFROL 0,18 mg tabletter

Varje tablett innehåller 0,25 mg pramipexoldihydrokloridmonohydrat vilket motsvarar 0,18 mg pramipexol.

SIFROL 0,35 mg tabletter

Varje tablett innehåller 0,5 mg pramipexoldihydrokloridmonohydrat vilket motsvarar 0,35 mg pramipexol.

SIFROL 0,7 mg tabletter

Varje tablett innehåller 1,0 mg pramipexoldihydrokloridmonohydrat vilket motsvarar 0,7 mg pramipexol.

SIFROL 1,1 mg tabletter

Varje tablett innehåller 1,5 mg pramipexoldihydrokloridmonohydrat vilket motsvarar 1,1 mg pramipexol.

Observera:

Pramipexoldoser i publicerad litteratur hänför sig till saltet.

Doseringen anges därför både som pramipexolbas och som pramipexolsalt (inom parentes).

För fullständig förteckning över hjälpämnen se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

SIFROL 0,088 mg tabletter

Tabletterna är vita, flata och runda, har kod inpräglad (kod P6) på ena sidan och Boehringer Ingelheims företagssymbol på andra sidan.

SIFROL 0,18 mg tabletter

Tabletterna är vita, flata och ovala, har skåra på båda sidor och har kod inpräglad på ena sidan (kod P7) och Boehringer Ingelheims företagssymbol på andra sidan.
Tabletterna kan delas i två lika stora halvor.

SIFROL 0,35 mg tabletter

Tabletterna är vita, flata och ovala, har skåra på båda sidor och har kod inpräglad på ena sidan (kod P8) och Boehringer Ingelheims företagssymbol på andra sidan.
Tabletterna kan delas i två lika stora halvor.

SIFROL 0,7 mg tabletter

Tabletterna är vita, flata och runda, har skåra på båda sidor och har kod inpräglad på ena sidan (kod P9) och Boehringer Ingelheims företagssymbol på andra sidan.

Tabletterna kan delas i två lika stora halvor.

SIFROL 1,1 mg tabletter

Tabletterna är vita, flata och runda, har skåra på båda sidor och har kod inpräglad på ena sidan (kod P11) och Boehringer Ingelheims företagssymbol på andra sidan.

Tabletterna kan delas i två lika stora halvor.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

SIFROL är avsett för vuxna som symtomatisk behandling av idiopatisk Parkinsons sjukdom, enbart (utan levodopa) eller i kombination med levodopa, dvs. under hela sjukdomsförloppet fram till sena stadier när effekten av levodopa avtar eller blir ojämn och fluktuationer i den terapeutiska effekten uppträder (dosglapp eller "on off"-fenomen).

SIFROL är avsett för vuxna som symtomatisk behandling av måttligt till svårt idiopatiskt restless legs syndrom i doser upp till 0,54 mg bas (0,75 mg salt) (se avsnitt 4.2).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Parkinsons sjukdom

Dygnsdosen administreras som lika stora doser 3 gånger per dag.

Initial behandling

Dosen ökas gradvis från en initialdos på 0,264 mg bas (0,375 mg salt) per dag, och ökas sedan var femte till var sjunde dag. Förutsatt att patienten inte får intolerabla biverkningar, bör dosen titreras för att uppnå maximal terapeutisk effekt.

Schema för dosökning med SIFROL				
Vecka	Dos (mg bas)	Total dygnsdos (mg bas)	Dos (mg salt)	Total dygnsdos (mg salt)
1	3 x 0,088	0,264	3 x 0,125	0,375
2	3 x 0,18	0,54	3 x 0,25	0,75
3	3 x 0,35	1,1	3 x 0,5	1,50

Om ytterligare dosökning är nödvändig ska dygnsdosen ökas med 0,54 mg bas (0,75 mg salt) en gång i veckan upp till den maximala dosen 3,3 mg bas (4,5 mg salt) per dag. Det bör dock noteras att incidensen av somnolens ökar vid doser högre än 1,5 mg per dag (salt) (se avsnitt 4.8).

Underhållsbehandling

Den individuella dosen pramipexol bör vara mellan 0,264 mg bas (0,375 mg salt) och maximalt 3,3 mg bas (4,5 mg salt) per dag. Under dosökningsfasen i pivotala studier, observerades effekt med den initiala dosen på 1,1 mg bas (1,5 mg salt) dagligen. Ytterligare dosjusteringar skall baseras på klinisk effekt och förekomst av biverkningar. I kliniska studier behandlades ungefär 5% av patienterna med doser lägre än 1,1 mg bas (1,5 mg salt). Vid sena stadier av Parkinsons sjukdom kan doser av pramipexol som är högre än 1,1 mg bas (1,5 mg salt) per dag vara av värde när en reduktion av levodopadosen eftersträvas. Dosen av levodopa bör reduceras vid behandling med SIFROL, både

under dosökningsfasen och vid underhållsbehandling, baserat på den enskilda patientens reaktion (se avsnitt 4.5).

Utsättning av behandling

Åbrupt utsättning av dopaminerg behandling kan leda till utveckling av neuroleptiskt malignt syndrom. Pramipexoldosen reduceras stegvis med 0,54 mg bas (0,75 mg salt) per dag tills dagsdosen sänkts till 0,54 mg bas (0,75 mg salt). Därefter ska dosen reduceras med 0,264 mg bas (0,375 mg salt) per dag (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Eliminationen av pramipexol är beroende av njurfunktionen. Följande dosschema föreslås för initial behandling:

Vid behandling av patienter med kreatininclearance över 50 ml/min, behöver varken dygnsdosen eller doseringsfrekvensen minskas.

Vid behandling av patienter med kreatininclearance mellan 20 och 50 ml/min bör SIFROL ges i två dagliga doser, initialt 0,088 mg bas (0,125 mg salt) 2 gånger dagligen (0,176 mg bas/ 0,25 mg salt per dag). En maximal dygnsdos på 1,57 mg pramipexolbas (2,25 mg salt) bör inte överskridas.

Till patienter med kreatininclearance under 20 ml/min, bör SIFROL endast ges en gång per dag, med 0,088 mg bas (0,125 mg salt) per dag som initialdos. En maximal dygnsdos på 1,1 mg pramipexolbas (1,5 mg salt) bör inte överskridas. Om njurfunktionen försämras vid underhållsbehandling, bör den dagliga dosen SIFROL reduceras med samma procenttal som försämringen i kreatininclearance, dvs. om kreatininclearance försämras med 30% ska dygnsdosen SIFROL minskas med 30%. Dygnsdosen kan ges i två doser till patienter med kreatininclearance mellan 20 och 50 ml/min, och som en dos per dag till patienter med kreatininclearance under 20 ml/min.

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med nedsatt leverfunktion behöver dosen troligen inte minskas, eftersom 90% av den absorberade aktiva substansen utsöndras via njurarna. Inverkan av nedsatt leverfunktion på kinetiken av SIFROL har dock inte undersökts.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för SIFROL för barn under 18 år har inte fastställts. Det finns ingen relevant användning av SIFROL för en pediatrik population för indikationen Parkinsons sjukdom.

Restless legs syndrom

Den rekommenderade startdosen av SIFROL är 0,088 mg bas (motsvarar 0,125 mg salt) en gång dagligen 2-3 timmar före sänggående. För patienter med behov av ytterligare symtomatisk lindring, kan dosen ökas var 4:e till 7:e dag, till maximalt 0,54 mg bas (0,75 mg salt) per dag (visas i tabellen nedan).

Dosschema, SIFROL		
Titreringssteg	En gång per dag Kvällsdosering (mg bas)	En gång per dag Kvällsdosering (mg salt)
1	0,088	0,125
2*	0,18	0,25
3*	0,35	0,50
4*	0,54	0,75
* vid behov		

Patientens effekt av behandlingen utvärderas efter 3 månaders behandling och behovet av fortsatt behandling bör övervägas. Om behandlingen avbryts under mer än några dagar skall den återinsättas genom dositering enligt doseringsschemat ovan.

Utsättning av behandling

Eftersom dygnsdosen vid behandling av restless legs inte överstiger 0,54 mg bas (0,75 mg salt) kan SIFROL sättas ut utan nedtrappning av dosen. I en 26-veckors placebokontrollerad studie observerades ”rebound” av restless legs-symtom (försämring av symtom jämfört med baseline) hos 10% av patienterna (14 av 135) efter abrupt utsättning av behandlingen. Denna effekt var likartad för alla doser.

Nedsatt njurfunktion

Eliminationen av pramipexol är beroende av njurfunktionen. Hos patienter med kreatininclearance över 20 ml/min behöver dygnsdosen inte reduceras.

Användning av SIFROL till patienter som behandlas med hemodialys eller patienter med svår njurfunktionsnedsättning har inte undersökts.

Nedsatt leverfunktion

Det finns inget behov av dosjustering hos patienter med nedsatt leverfunktion, eftersom 90 % av den absorberade aktiva substansen utsöndras genom njurarna.

Pediatrisk population

SIFROL rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år på grund av brist på data avseende säkerhet och effekt.

Tourettes syndrom

Pediatrisk population

SIFROL rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år eftersom effekt och säkerhet inte har fastställts i denna population. SIFROL ska inte användas till barn eller ungdomar med Tourettes syndrom på grund av negativ risk-nytta balans för denna sjukdom (se avsnitt 5.1).

Administreringsätt

Tabletterna ska sväljas med vatten, och kan tas med eller utan samtidig föda.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Hos patienter med Parkinsons sjukdom som har nedsatt njurfunktion bör dosen reduceras enligt avsnitt 4.2.

Hallucinationer

Hallucinationer förekommer som biverkan vid behandling med dopaminagonister och levodopa. Patienterna bör informeras om att hallucinationer (främst visuella) kan förekomma.

Dyskinesi

Vid sena stadier av Parkinsons sjukdom kan dyskinesi förekomma under den initiala dosökningsfasen vid kombinationsbehandling med levodopa. Om dyskinesier uppträder bör dosen levodopa minskas.

Episoder av plötsligt insomnande och somnolens

Pramipexol har associerats med somnolens och episoder av plötsligt insomnande, särskilt hos patienter med Parkinsons sjukdom. Plötsligt insomnande under vardagsaktiviteter, i vissa fall utan att patienten är medveten om det eller förvarnats, har rapporterats i mindre vanliga fall. Patienterna bör informeras om detta och rådas att vara försiktiga vid bilkörning eller användning av maskiner vid behandling med SIFROL. Patienter som har upplevt somnolens och/eller episoder av plötsligt insomnande ska avstå från bilkörning och användning av maskiner under behandling med SIFROL. Dessutom bör en minskning av dosen eller utsättning av behandlingen övervägas. På grund av möjliga additiva effekter bör patienter rådas till försiktighet vid användning av andra sederande läkemedel eller alkohol i kombination med pramipexol (se avsnitt 4.5, 4.7 och 4.8).

Störd impuls kontroll

Patienter ska regelbundet följas upp avseende utvecklandet av störd impuls kontroll. Patienter och vårdgivare ska uppmärksammas på att symtom på störd impuls kontroll inklusive patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt ätbeteende kan förekomma hos patienter som behandlas med dopaminagonister, inklusive SIFROL. Dosreduktion/gradvis utsättning bör övervägas om sådana symtom utvecklas.

Mani och delirium

Patienter ska regelbundet följas upp avseende tecken på mani och delirium. Patienter och vårdgivare ska uppmärksammas på att mani och delirium kan förekomma hos patienter som behandlas med pramipexol. Dosreduktion/gradvis utsättning bör övervägas om sådana symtom utvecklas.

Patienter med psykotiska tillstånd

Patienter med psykotiska tillstånd bör endast behandlas med dopaminagonister om den terapeutiska nyttan överväger risken.

Samtidig administrering av antipsykotiska läkemedel och pramipexol skall undvikas (se avsnitt 4.5).

Oftalmologisk monitorering

Oftalmologisk monitorering bör genomföras regelbundet, eller om synstörningar uppträder.

Svår kardiovaskulär sjukdom

Försiktighet ska iakttagas vid svår kardiovaskulär sjukdom. På grund av risken för ortostatisk hypotension vid dopaminerg behandling, bör blodtrycket följas, särskilt i början av behandlingen.

Malignt neuroleptikasyndrom

Symtom som antyder malignt neuroleptikasyndrom har rapporterats vid abrupt utsättning av dopaminerg behandling (se avsnitt 4.2).

Utsättningssyndrom efter behandling med dopaminagonist

För att avsluta behandling av patienter med Parkinsons sjukdom ska pramipexol sättas ut gradvis (se avsnitt 4.2). Icke-motoriska biverkningar kan förekomma vid nedtrappning eller utsättning av dopaminagonister inklusive pramipexol. Symtom omfattar apati, ångest, depression, trötthet, svettningar och smärta som kan vara svår. Patienter ska informeras om detta innan behandling med en dopaminagonist trappas ner och därefter följas noga. Vid ihållande symtom kan det vara nödvändigt att tillfälligt höja dosen pramipexol (se avsnitt 4.8).

Augmentation (förstärkning av symtomen)

Rapporter i litteraturen tyder på att behandling av restless legs med dopaminerga läkemedel kan leda till augmentation. Augmentation innebär att symtomen börjar tidigare under kvällen (eller till och med under eftermiddagen), en ökning av symtomen och en spridning av symtomen även till andra extremiteter. Augmentation har specifikt undersökts i en kontrollerad klinisk studie under 26 veckor. Augmentation observerades hos 11,8% av patienterna i pramipexolgruppen (N = 152) och 9,4% av

patienterna i placebogruppern (N = 149). Kaplan-Meier-analys av tid till augmentation visade ingen signifikant skillnad mellan pramipexol och placebo-grupperna.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Plasmaproteinbindning

Pramipexol binds till plasmaproteiner i liten utsträckning (< 20%) och graden av metabolism är låg hos människa. Interaktion med andra läkemedel som påverkar proteinbindningen eller elimineras via metabolism är därför inte trolig. Antikolinergika elimineras huvudsakligen genom metabolism, vilket gör att möjligheten till interaktioner är begränsad, interaktioner med antikolinergika har dock inte studerats. Det finns inga farmakokinetiska interaktioner med selegilin och levodopa.

Substanser som hämmar aktiv renal elimination

Cimetidin reducerade renalt clearance av pramipexol med ca 34%, troligen genom hämning av njurtubulis aktiva sekretion av katjoner. Läkemedel som hämmar denna eliminationsväg eller elimineras via denna väg, såsom cimetidin, amantadin, mexiletin, zidovudin, cisplatin, kinin och prokainamid, kan interagera med pramipexol med minskad clearance för pramipexol som resultat. Minskning av pramipexoldosen bör övervägas vid samtidig användning av dessa läkemedel och SIFROL.

Kombination med levodopa

När SIFROL ges tillsammans med levodopa rekommenderas minskning av dosen levodopa. Dosen av övriga Parkinsonläkemedel ska hållas oförändrad när dosen SIFROL ökas.

På grund av möjliga additiva effekter bör patienter rådas till försiktighet vid användning av andra sederande läkemedel eller alkohol i kombination med pramipexol (se avsnitt 4.4, 4.7 och 4.8).

Antipsykotiska läkemedel

Samtidig administrering av antipsykotiska läkemedel och pramipexol skall undvikas (se avsnitt 4.4), t ex. om antagonistisk effekt kan förväntas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Effekten på graviditet och amning har inte undersökts hos människa. Pramipexol hade inga teratogena effekter i studier på råtta och kanin, men hos råtta förekom embryotoxiska effekter vid doser som var toxiska för honorna (se avsnitt 5.3). SIFROL ska användas under graviditet endast om det är absolut nödvändigt, dvs. om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken för fostret.

Amning

Eftersom pramipexolbehandling hämmar sekretionen av prolaktin hos människa kan hämning av mjölksekretionen förväntas. Utsöndringen av pramipexol i bröstmjölk har inte studerats hos kvinnor. Hos råtta var koncentrationen av aktiv substans högre i bröstmjölk än i plasma. I avsaknad av humandata ska SIFROL inte användas under amning. Om behandlingen anses nödvändig, ska amningen avbrytas.

Fertilitet

Inga studier avseende effekten på fertilitet hos människa har utförts. I djurstudier påverkade pramipexol östrogencykeln och reducerade fertiliteten hos honor, vilket kan förväntas av dopaminagonister. Dock indikerade dessa studier inte någon direkt eller indirekt skadlig effekt på manlig fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

SIFROL kan ha påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Hallucinationer och somnolens kan förekomma.

Patienter som behandlas med SIFROL och råkar ut för somnolens och/eller plötsligt insomnande ska instrueras att avstå från bilkörning eller aktiviteter vid vilka sänkt medvetandegrad kan utsätta dem själva eller andra för risk för allvarlig skada eller död, (t ex användning av maskiner) till dess sådana upprepade episoder och somnolens har upphört (se även avsnitt 4.4, 4.5 och 4.8).

4.8 Biverkningar

Baserat på en analys av poolade placebo-kontrollerade studier, som omfattade totalt 1 923 patienter behandlade med pramipexol och 1 354 patienter med placebo, rapporterades biverkningar ofta i båda grupperna. 63 % av patienterna i pramipexol-gruppen och 52 % i placebo-gruppen rapporterade minst en biverkan.

De flesta biverkningar uppträder vanligtvis kort efter att behandlingen påbörjats och tenderar att upphöra vid fortsatt behandling.

Inom varje organsystem listas biverkningarna efter frekvensrubriker (antal patienter som förväntas få biverkningen), följande kategorier används: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Parkinsons sjukdom, de vanligaste biverkningarna

De biverkningar som oftast ($\geq 5\ %$) rapporterades vid Parkinsons sjukdom, och i högre frekvens vid behandling med pramipexol än med placebo var illamående, dyskinesi, hypotension, yrsel, somnolens, sömnlöshet, förstoppning, hallucinationer, huvudvärk och trötthet. Incidensen av somnolens ökade vid doser högre än 1,5 mg pramipexolsalt per dag (se avsnitt 4.2). En biverkning som var mer frekvent vid kombination med levodopa var dyskinesi. Hypotension kan förekomma i början av behandlingen, särskilt om pramipexol titreras alltför fort.

Tabell 1: Parkinsons sjukdom

Organsystem	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1000)	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer			pneumoni		
Endokrina systemet			inadekvat sekretion av antidiuretiskt hormon ¹		
Psykiska störningar		insomni hallucinationer onormala drömmar förvirring beteendemässiga symtom på störd impulskontroll och tvångsmässigt beteende	tvångsmässigt köpbeteende patologiskt spelberoende rastlöshet hypersexualitet vanföreställningar störningar av libido paranoia delirium hetsätning ¹ hyperfagi ¹	mani	
Centrala och perifera nervsystemet	somnolens yrsel dyskinesi	huvudvärk	plötsligt insomnande amnesi hyperkinesi synkope		
Ögon		synförsämring inklusive diplopi, dimsyn och nedsatt synskärpa			
Hjärtat			hjärtsvikt ¹		
Blodkärl		hypotension			
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			dyspné hicka		
Magtarmkanalen	illamående	förstoppning kräkningar			
Hud och subkutan vävnad			överkänslighet pruritus hudutslag		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		trötthet perifert ödem			utsättningsyndrom efter behandling med dopaminagonist omfattande apati, ångest, depression,

					trötthet, svettningar och smärta
Undersökningar		viktminskning inklusive minskad aptit	viktökning		

¹ En biverkan som observerats efter att produkten kommit ut på marknaden. Med 95 % säkerhet är frekvensen inte högre än mindre vanliga, men den kan vara lägre. En exakt frekvensuppskattning är inte möjlig eftersom biverkan inte förekom i den kliniska databasen i vilken 2 762 patienter med Parkinsons sjukdom som behandlades med pramipexol ingick.

Restless Legs Syndrom, de vanligaste biverkningarna

De vanligaste biverkningar ($\geq 5\%$) som rapporterades hos patienter med restless legs vid behandling med pramipexol var illamående, huvudvärk, yrsel och trötthet. Illamående och trötthet förekom oftare hos kvinnliga patienter som behandlades med SIFROL (20,8 % respektive 10,5 %) jämfört med manliga (6,7 % respektive 7,3 %).

Tabell 2: Restless legs syndrom

Organsystem	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer			pneumoni ¹	
Endokrina systemet			inadekvat sekretion av antidiuretiskt hormon ¹	
Psykiska störningar		insomni onormala drömmar	rastlöshet förvirring hallucinationer störningar av libido vanföreställningar ¹ hyperfagi ¹ paranoia ¹ mani ¹ delirium ¹ beteendemässiga symtom på störd impuls kontroll och tvångsmässigt beteende ¹ (t.ex. tvångsmässigt köpbeteende, patologiskt spelberoende, hypersexualitet, hetsätning)	
Centrala och perifera nervsystemet		huvudvärk yrsel somnolens	plötsligt insomnande synkope dyskinesi amnesi ¹ hyperkinesi ¹	
Ögon			synförsämring inklusive nedsatt synskärpa, diplopi och dimsyn	
Hjärtat			hjärtsvikt ¹	
Blodkärl			hypotension	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			dyspné hicka	
Magtarmkanalen	illamående	förstoppning kräkningar		
Hud och subkutan vävnad			överkänslighet pruritus hudutslag	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		trötthet	perifert ödem	utsättnings- syndrom efter behandling med dopaminagonist omfattande apati, ångest, depression, trötthet, svettningar och smärta
Undersökningar			viktminskning inklusive minskad aptit viktökning	

¹ En biverkan som observerats efter att produkten kommit ut på marknaden. Med 95 % säkerhet är frekvensen inte högre än mindre vanliga, men den kan vara lägre. En exakt frekvensuppskattning är inte möjlig eftersom biverkan inte förekom i den kliniska databasen i vilken 1 395 patienter med Restless legs syndrom som behandlades med pramipexol ingick.

Beskrivning av valda biverkningar

Somnolens

Pramipexol är vanligen associerat med somnolens och har även associerats med en mindre vanlig biverkan, överdriven somnolens under dagtid och episoder av plötsligt insomnande (se även avsnitt 4.4).

Störningar av libido

Pramipexol kan i mindre vanliga fall ha samband med störningar av libido (ökning eller minskning).

Störd impuls kontroll

Patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt ätbeteende kan förekomma hos patienter som behandlas med dopaminagonister, inklusive SIFROL (se avsnitt 4.4).

I en retrospektiv tvärsnittsundersökning (cross sectional) och fall-kontroll-studie med 3 090 patienter med Parkinsons sjukdom, hade 13,6 % av alla patienter som fick dopaminerg eller icke-dopaminerg behandling symtom på en störd impuls kontroll under de senaste sex månaderna. Symtomen som observerats inkluderar spelberoende, tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning, och tvångsmässigt sexuellt beteende (hypersexualitet). Tänkbara oberoende riskfaktorer för störningar i impuls kontrollen omfattade dopaminerg behandling och högre doser av dopaminerg behandling, ålder (≤ 65 år), ensamstående och enligt egen uppgift spelberoende i släkten.

Utsättningssymtom efter behandling med dopaminagonist

Icke-motoriska biverkningar kan förekomma vid nedtrappning eller utsättning av dopaminagonister inklusive pramipexol. Symtom omfattar apati, ångest, depression, trötthet, svettningar och smärta (se avsnitt 4.4).

Hjärtsvikt

I kliniska studier och från observationer efter produktens inträde på marknaden, har hjärtsvikt rapporterats hos patienter med pramipexol. I en farmakoepidemiologisk studie associerades pramipexol med en ökad risk för hjärtsvikt jämfört med icke-användning av pramipexol (observerat risk ratio 1,86; 95 % konfidensintervall, 1,21-2,85).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).**

4.9 Överdoser

Det finns ingen klinisk erfarenhet av kraftig överdosering. De förväntade biverkningarna borde vara relaterade till den farmakodynamiska profilen av en dopaminagonist; illamående, kräkningar, hyperkinesi, hallucinationer, agitation och hypotension. Det finns ingen etablerad antidot vid överdosering av en dopamin-agonist. Om det finns tecken på CNS-stimulering bör ett neuroleptikum användas. Behandling av överdosering kan kräva allmänna stödåtgärder samt ventrikeltömning, intravenös vätsketillförsel, administrering av aktivt kol och EKG-övervakning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid parkinsonism, dopaminagonister, ATC-kod N04BC05

Verkningsmekanism

Pramipexol är en dopamin-agonist och binds med hög selektivitet och hög specificitet till dopamin-D2-subfamiljens receptorer och har framförallt affinitet till D₃-receptorer; substansen är en fullständig agonist.

Pramipexol förbättrar motoriken hos Parkinson-patienter genom stimulering av dopaminreceptorer i striatum. Djurstudier har visat att pramipexol hämmar syntes, frisättning och omsättning av dopamin.

Verkningsmekanismen för pramipexol vid behandling av restless legs är okänd. Neurofarmakologiska data tyder på att det dopaminerga systemet primärt är involverat.

Farmakodynamisk effekt

Hos frivilliga försökspersoner fann man en dosberoende minskning av prolaktin. I en klinisk studie med friska frivilliga försökspersoner där SIFROL depottabletter titrerades snabbare (var tredje dag) än rekommenderat upp till 3,15 mg pramipexolbas (4,5 mg salt) per dag, observerades en ökning av blodtryck och hjärtfrekvens. Sådana effekter observerades inte i studier med patienter.

Klinisk effekt och säkerhet vid Parkinsons sjukdom

Hos patienter leder pramipexol till symtomförbättring vid idiopatisk Parkinsons sjukdom. Placebo-kontrollerade kliniska studier inkluderade ca 1 800 patienter i Hoehn och Yahr stadium I-V som behandlades med pramipexol. Ungefär 1 000 av dessa patienter hade framskriden sjukdom med motoriska störningar och behandlades även med levodopa.

I kontrollerade kliniska studier kvarstod den kliniska effekten av pramipexol under ca 6 månader vid tidig och sen Parkinsons sjukdom. I öppna fortsättningsstudier under mer än 3 år fann man inga tecken på avtagande effekt. I en kontrollerad dubbelblind klinisk studie som pågick i 2 år, ledde initial behandling med pramipexol till signifikant fördröjning av rörelsekomplikationer och deras frekvens minskade jämfört med initial behandling med levodopa. Denna försening av rörelsekomplikationer med pramipexol ska vägas mot en större förbättring av rörelseförmågan med levodopa (mätt som genomsnittlig förändring av UPDRS-värdet). Den totala incidensen av hallucinationer och somnolens under upptitreringsfasen var generellt sett högre i pramipexolgruppen. Vid underhållsbehandling sågs dock inte någon signifikant skillnad. Dessa uppgifter bör beaktas vid påbörjande av pramipexolbehandling hos patienter med Parkinsons sjukdom.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för SIFROL för alla grupper av den pediatrika populationen för Parkinsons sjukdom (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Klinisk effekt och säkerhet vid restless legs

Effekten av pramipexol utvärderades i fyra placebo-kontrollerade kliniska studier med ca 1000 patienter med måttlig till mycket svår idiopatisk restless legs.

De primära effektparametrarna var genomsnittlig förändring från utgångsvärdet på Restless Legs Syndrome Rating Scale (IRLS) och Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I). För båda dessa primära effektmått observerades en statistiskt signifikant skillnad för pramipexoldoserna 0,25 mg, 0,5 mg och 0,75 mg pramipexolsalt jämfört med placebo. Efter 12 veckors behandling förbättrades IRLS från utgångsvärdet 23,5 till 14,1 poäng för placebo och från 23,4 till 9,4 poäng med pramipexol

(sammantaget för samtliga studerade doser). Den justerade genomsnittliga skillnaden var -4,3 poäng (95 % konfidensintervall -6,4; -2,1 poäng, $p < 0,0001$). CGI-I-svaret (förbättring, mycket god förbättring) var 51,2 % resp. 72,0 % för placebo och pramipexol (20 % skillnad, 95 % konfidensintervall: 8,1 %; 31,8 %, $p < 0,0005$). Effekt observerades efter första veckans behandling med 0,088 mg bas (0,125 mg salt) per dag.

I placebo-kontrollerade polysomnografi-studier under 3 veckor, reducerade SIFROL signifikant antalet periodiska benrörelser under sömn.

Effekt under längre tid utvärderades i en placebokontrollerad klinisk prövning. Efter 26 veckors behandling noterades en justerad genomsnittlig sänkning av IRLS totalpoäng på 13,7 för pramipexolgruppen respektive 11,1 poäng för placebogruppen, med ett statistiskt signifikant ($p = 0,008$) medelvärde för skillnad mellan behandlingarna på -2,6 poäng. CGI-I responsandel (mycket bättre, väldigt mycket bättre) var 50,3% (80/159) för placebo och 68,5% (111/162) för pramipexol ($p = 0,001$), motsvarande ett NNT (number needed to treat) på 6 patienter (95% konfidensintervall: 3,5, 13,4).

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för SIFROL för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för Restless legs (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Klinisk effekt och säkerhet vid Tourettes syndrom

Effekten av pramipexol (0,0625 till 0,5 mg / dag) med barn i åldern 6-17 år med Tourettes syndrom har utvärderats i en 6-veckors, dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad flexibel dosstudie. Totalt 63 patienter randomiserades (43 till pramipexol, 20 till placebo). Det primära effektmåttet var förändringen från utgångsvärdet på Total Tic Score (TTS) för Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS). Ingen skillnad sågs för pramipexol jämfört med placebo för primär endpoint eller för någon av de sekundära endpoints inklusive YGTSS sammanlagda poäng, Patient Global Impression of Improvement (PGI-I), Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I), eller Clinical Global Impression of Severity of Illness (CGI-S). Biverkningar som inträffade hos minst 5% av patienterna i pramipexol-gruppen och som var vanligare hos pramipexol-behandlade patienter än hos patienter i placebogruppen var: huvudvärk (27,9%, placebo 25,0%), somnolens (7,0%, placebo 5,0%), illamående (18,6%, placebo 10,0%), kräkningar (11,6%, placebo 0,0%), buksmärtor (7,0%, placebo 5,0%), ortostatisk hypotension (9,3%, placebo 5,0%), myalgi (9,3%, placebo 5,0%), sömnstörningar (7,0%, placebo 0,0%), dyspné (7,0%, placebo 0,0%) och övre luftvägsinfektion (7,0%, placebo 5,0%). Andra viktiga biverkningar som ledde till utsättande av studieläkemedlet för patienter som fick pramipexol var förvirringstillstånd, talsvårigheter och försämrat sjukdomstillstånd (se avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Pramipexol absorberas snabbt och fullständigt efter oral tillförsel. Den absoluta biotillgängligheten är mer än 90% och den maximala plasmakoncentrationen uppträder efter 1-3 timmar.

Absorptionshastigheten minskar vid samtidigt födointag, men den totala absorptionsgraden påverkas inte. Pramipexol uppvisar linjär kinetik och liten interindividuell variation i plasmakoncentrationen.

Distribution

Hos människa är proteinbindningen av pramipexol mycket låg (< 20%) och distributionsvolymen stor (400 l). Hos rätta fann man hög koncentration i hjärnvävnad (ungefär 8 gånger högre än i plasma).

Metabolism

Pramipexol metaboliseras endast i liten utsträckning hos människa.

Eliminering

Renal utsöndring av oförändrat pramipexol är den viktigaste utsöndringsvägen. Ungefär 90% av en ¹⁴C-märkt dos utsöndras genom njurarna, medan mindre än 2% återfinns i faeces. Totalt clearance av pramipexol är ca 500 ml/min, renalt clearance ca 400 ml/min. Eliminationshalveringstiden ($t_{1/2}$) varierar från 8 timmar hos yngre till 12 timmar hos äldre.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitetstudier med upprepad dosering visar att pramipexol har effekt huvudsakligen på CNS och kvinnliga reproduktionsorgan, troligen pga överdriven farmakodynamisk effekt av substansen.

Minskat diastoliskt och systoliskt blodtryck samt puls noterades hos minigris och en tendens till hypotensiv effekt förekom hos apa.

Den potentiella effekten av pramipexol på reproduktionen har undersökts hos råttor och kanin. Pramipexol hade inga teratogena effekter vid studier på råttor och kanin. Hos råttor förekom embryotoxiska effekter vid doser som var toxiska för honorna. På grund av urvalet av djurslag och de begränsade parametrar som studerats, har inverkan på graviditet och manlig fertilitet inte utretts fullständigt.

En försening i sexuell utveckling (dvs. preputial separation och vaginal öppning) observerades hos råttor. Relevansen för människa är okänd.

Pramipexol har ingen genotoxisk effekt. I karcinogenstudier har hanråttor utvecklat adenom och hyperplasi av Leydigceller, vilket förklaras av den prolaktinhämmande effekten av pramipexol. Detta fynd är inte kliniskt relevant för människa. I samma studie var pramipexol i doser på 2 mg/kg (salt) eller mer associerat med degeneration av retina hos albinoråttor. Detta förekom inte hos pigmenterade råttor, och inte heller i en karcinogenstudie under 2 år på albinomöss eller vid studier på andra djurslag.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol
Majsstärkelse
Vattenfri kolloidal kiseldioxid
Povidon K 25
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

OPA/aluminium/PVC-aluminium blister.

Varje karta innehåller 10 tabletter.

Kartongerna innehåller 3 eller 10 blisterkartor (30 eller 100 tabletter)

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Strasse 173

D-55216 Ingelheim am Rhein

Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

SIFROL 0,088 mg tabletter

EU/1/97/050/001-002

SIFROL 0,18 mg tabletter

EU/1/97/050/003-004

SIFROL 0,35 mg tabletter

EU/1/97/050/011-012

SIFROL 0,7 mg tabletter

EU/1/97/050/005-006

SIFROL 1,1 mg tabletter

EU/1/97/050/009-010

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 14 oktober 1997

Datum för den senaste förnyelsen: 14 oktober 2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

SIFROL 0,26 mg depottabletter
SIFROL 0,52 mg depottabletter
SIFROL 1,05 mg depottabletter
SIFROL 1,57 mg depottabletter
SIFROL 2,1 mg depottabletter
SIFROL 2,62 mg depottabletter
SIFROL 3,15 mg depottabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

SIFROL 0,26 mg depottabletter

Varje depottablett innehåller 0,375 mg pramipexoldihydrokloridmonohydrat vilket motsvarar 0,26 mg pramipexol.

SIFROL 0,52 mg depottabletter

Varje depottablett innehåller 0,75 mg pramipexoldihydrokloridmonohydrat vilket motsvarar 0,52 mg pramipexol.

SIFROL 1,05 mg depottabletter

Varje depottablett innehåller 1,5 mg pramipexoldihydrokloridmonohydrat vilket motsvarar 1,05 mg pramipexol.

SIFROL 1,57 mg depottabletter

Varje depottablett innehåller 2,25 mg pramipexoldihydrokloridmonohydrat vilket motsvarar 1,57 mg pramipexol.

SIFROL 2,1 mg depottabletter

Varje depottablett innehåller 3 mg pramipexoldihydrokloridmonohydrat vilket motsvarar 2,1 mg pramipexol.

SIFROL 2,62 mg depottabletter

Varje depottablett innehåller 3,75 mg pramipexoldihydrokloridmonohydrat vilket motsvarar 2,62 mg pramipexol.

SIFROL 3,15 mg depottabletter

Varje depottablett innehåller 4,5 mg pramipexoldihydrokloridmonohydrat vilket motsvarar 3,15 mg pramipexol.

Observera:

Pramipexoldoser i publicerad litteratur hänför sig till saltet.

Doseringen anges därför både som pramipexolbas och som pramipexolsalt (inom parentes).

För fullständig förteckning över hjälpämnen se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett

SIFROL 0,26 mg depottabletter

Tabletterna är vita till benvita, runda med fasade kanter och har kod inpräglad (kod P1) på ena sidan och Boehringer Ingelheims företagsymbol på andra sidan.

SIFROL 0,52 mg depottabletter

Tabletterna är vita till benvita, runda med fasade kanter och har kod inpräglad (kod P2) på ena sidan och Boehringer Ingelheims företagssymbol på andra sidan.

SIFROL 1,05 mg depottabletter

Tabletterna är vita till benvita, ovala och har kod inpräglad (kod P3) på ena sidan och Boehringer Ingelheims företagssymbol på andra sidan.

SIFROL 1,57 mg depottabletter

Tabletterna är vita till benvita, ovala och har kod inpräglad (kod P12) på ena sidan och Boehringer Ingelheims företagssymbol på andra sidan.

SIFROL 2,1 mg depottabletter

Tabletterna är vita till benvita, ovala och har kod inpräglad (kod P4) på ena sidan och Boehringer Ingelheims företagssymbol på andra sidan.

SIFROL 2,62 mg depottabletter

Tabletterna är vita till benvita, ovala och har kod inpräglad (kod P13) på ena sidan och Boehringer Ingelheims företagssymbol på andra sidan.

SIFROL 3,15 mg depottabletter

Tabletterna är vita till benvita, ovala och har kod inpräglad (kod P5) på ena sidan och Boehringer Ingelheims företagssymbol på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

SIFROL är avsett för vuxna som symtomatisk behandling av idiopatisk Parkinsons sjukdom, enbart (utan levodopa) eller i kombination med levodopa, dvs. under hela sjukdomsförloppet fram till sena stadier när effekten av levodopa avtar eller blir ojämn och fluktuationer i den terapeutiska effekten uppträder (dosglapp eller "on off"-fenomen).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

SIFROL depottabletter är en oral beredning av pramipexol som tas en gång dagligen.

Initial behandling

Dosen ökas gradvis från en initialdos på 0,26 mg bas (0,375 mg salt) per dag, med dosökning var femte till var sjunde dag. Förutsatt att patienten inte får intolerabla biverkningar, bör dosen titreras för att uppnå maximal terapeutisk effekt.

Schema för dosökning med SIFROL depottabletter		
Vecka	Dygnsdos (mg bas)	Dygnsdos (mg salt)
1	0,26	0,375
2	0,52	0,75
3	1,05	1,5

Om ytterligare dosökning är nödvändig ska dygnsdosen ökas med 0,52 mg bas (0,75 mg salt) en gång i veckan upp till den maximala dosen 3,15 mg bas (4,5 mg salt) per dag. Det bör dock noteras att incidensen av somnolens ökar vid doser högre än 1,05 mg bas (1,5 mg salt) per dag (se avsnitt 4.8).

Patienter som redan behandlas med SIFROL tabletter kan byta till SIFROL depottabletter från ena dagen till nästa, vid samma dygnsdos. Efter byte till SIFROL depottabletter kan dosen anpassas efter hur patienten svarar på behandlingen (se avsnitt 5.1).

Underhållsbehandling

Den individuella dosen för pramipexol bör vara mellan 0,26 mg bas (0,375 mg salt) och maximalt 3,15 mg bas (4,5 mg salt) per dag. Under dosökningsfasen i pivotala studier, observerades effekt med den initiala dosen på 1,05 mg bas (1,5 mg salt) dagligen. Ytterligare dosjusteringar skall baseras på klinisk effekt och förekomst av biverkningar. I kliniska studier behandlades ungefär 5% av patienterna med doser lägre än 1,05 mg bas (1,5 mg salt). Vid sena stadier av Parkinsons sjukdom kan doser av pramipexol som är högre än 1,05 mg bas (1,5 mg salt) per dag vara av värde när en reduktion av levodopadosen eftersträvas. Doseringen av levodopa bör reduceras vid behandling med SIFROL, både under dosökningsfasen och vid underhållsbehandling, baserat på den enskilda patientens reaktion (se avsnitt 4.5).

Glömd dos

När intag av en dos SIFROL depottabletter glöms bort, ska dosen tas inom 12 timmar efter ordinarie tidpunkt. Efter 12 timmar, ska den missade dosen utelämnas, och nästa dos tas nästa dag vid den ordinarie tidpunkten.

Utsättning av behandling

Abrupt utsättning av dopaminerg behandling kan leda till utveckling av neuroleptiskt malignt syndrom. Pramipexoldosen reduceras stegvis med 0,52 mg bas (0,75 mg salt) per dag tills dagsdosen sänkts till 0,52 mg bas (0,75 mg salt). Därefter ska dosen reduceras med 0,26 mg bas (0,375 mg salt) per dag (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Eliminationen av pramipexol är beroende av njurfunktionen. Följande dosschema föreslås:

Vid behandling av patienter med kreatininclearance över 50 ml/min behöver varken dygnsdosen eller doseringsfrekvensen minskas.

Hos patienter med kreatininclearance mellan 30 och 50 ml/min bör behandlingen initieras med 0,26 mg SIFROL depottabletter varannan dag. Försiktighet bör iakttas och noggrann bedömning av behandlingseffekt och tolerabilitet bör göras innan ökning till daglig dosering sker efter en vecka. Om ytterligare dosökning är nödvändig, bör dosen ökas med 0,26 mg pramipexolbas per vecka upp till maximala dosen 1,57 mg pramipexolbas (2,25 mg salt) per dag.

Behandling av patienter med kreatininclearance under 30 ml/min med SIFROL depottabletter rekommenderas inte eftersom data saknas för denna patientpopulation. Användning av SIFROL tabletter bör övervägas.

Om njurfunktionen försämras under underhållsbehandling, bör rekommendationerna ovan följas.

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med nedsatt leverfunktion behöver dosen troligen inte minskas, eftersom 90% av den absorberade aktiva substansen utsöndras via njurarna. Inverkan av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken av SIFROL har dock inte undersökts.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för SIFROL för barn under 18 år har inte fastställts. Det finns ingen relevant användning av SIFROL för en pediatrik population för indikationen Parkinsons sjukdom.

Administreringsätt

Tabletterna ska sväljas hela med vatten och får inte tuggas, delas eller krossas. Tabletterna kan tas med eller utan samtidigt födointag och bör tas varje dag vid ungefär samma tidpunkt.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Hos patienter med Parkinsons sjukdom som har nedsatt njurfunktion bör dosen reduceras enligt avsnitt 4.2.

Hallucinationer

Hallucinationer förekommer som biverkan vid behandling med dopaminagonister och levodopa. Patienterna bör informeras om att hallucinationer (främst visuella) kan förekomma.

Dyskinesi

Vid sena stadier av Parkinsons sjukdom kan dyskinesi förekomma under den initiala dos SIFROL ökningsfasen vid kombinationsbehandling med levodopa. Om dyskinesier uppträder bör dosen levodopa minskas.

Plötsligt insomnande och somnolens

Pramipexol har associerats med somnolens och episoder av plötsligt insomnande, särskilt hos patienter med Parkinsons sjukdom. Plötsligt insomnande under vardagsaktiviteter, i vissa fall utan att patienten är medveten om det eller förvarnats, har rapporterats i mindre vanliga fall. Patienterna bör informeras om detta och rådas att vara försiktiga vid bilkörning eller användning av maskiner vid behandling med SIFROL. Patienter som har upplevt somnolens och/eller episoder av plötsligt insomnande ska avstå från bilkörning och användning av maskiner under behandling med SIFROL. Dessutom bör en minskning av dosen eller utsättande av behandlingen övervägas. På grund av möjliga additiva effekter bör patienter rådas till försiktighet vid användning av andra sederande läkemedel eller alkohol i kombination med pramipexol (se avsnitt 4.5, 4.7 och 4.8).

Störd impuls kontroll

Patienter ska regelbundet följas upp avseende utvecklandet av störd impuls kontroll. Patienter och vårdgivare ska uppmärksammas på att symtom på störd impuls kontroll inklusive patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt ätbeteende kan förekomma hos patienter som behandlas med dopaminagonister, inklusive SIFROL. Dosreduktion/gradvis utsättning bör övervägas om sådana symtom utvecklas.

Mani och delirium

Patienter ska regelbundet följas upp avseende tecken på mani och delirium. Patienter och vårdgivare ska uppmärksammas på att mani och delirium kan förekomma hos patienter som behandlas med pramipexol. Dosreduktion/gradvis utsättning bör övervägas om sådana symtom utvecklas.

Patienter med psykotiska tillstånd

Patienter med psykotiska tillstånd bör endast behandlas med dopaminagonister om den potentiella nyttan överväger risken. Samtidig administrering av antipsykotiska läkemedel och pramipexol skall undvikas (se avsnitt 4.5).

Oftalmologisk monitorering

Oftalmologisk monitorering bör genomföras regelbundet, eller om synstörningar uppträder.

Svår kardiovaskulär sjukdom

Försiktighet ska iakttas vid svår kardiovaskulär sjukdom. På grund av risken för ortostatisk hypotension vid dopaminerg behandling, bör blodtrycket följas, särskilt i början av behandlingen.

Malignt neuroleptikasyndrom

Symtom som antyder malignt neuroleptikasyndrom har rapporterats vid abrupt utsättning av dopaminerg behandling (se avsnitt 4.2).

Utsättningsyndrom efter behandling med dopaminagonist

För att avsluta behandling av patienter med Parkinsons sjukdom ska pramipexol sättas ut gradvis (se avsnitt 4.2). Icke-motoriska biverkningar kan förekomma vid nedtrappning eller utsättning av dopaminagonister inklusive pramipexol. Symtom omfattar apati, ångest, depression, trötthet, svettningar och smärta som kan vara svår. Patienter ska informeras om detta innan behandling med en dopaminagonist trappas ner och därefter följas noga. Vid ihållande symtom kan det vara nödvändigt att tillfälligt höja dosen pramipexol (se avsnitt 4.8).

Rester i avföring

Vissa patienter har rapporterat förekomst av rester i feces som kan likna intakta SIFROL depottabletter. Om patienter rapporterar en sådan observation ska läkaren bedöma patientens behandlingssvar på nytt.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Plasmaproteinbindning

Pramipexol binds till plasmaproteiner i liten utsträckning (< 20%) och graden av metabolism är låg hos människa. Interaktion med andra läkemedel som påverkar proteinbindningen eller elimineras via metabolism är därför inte trolig. Antikolinergika elimineras huvudsakligen genom metabolism, vilket gör att möjligheten till interaktioner är begränsad, interaktioner med antikolinergika har dock inte studerats. Det finns inga farmakokinetiska interaktioner med selegilin och levodopa.

Substanser som hämmar aktiv renal elimination

Cimetidin reducerade renalt clearance av pramipexol med ca 34%, troligen genom hämning av njurtubulis aktiva sekretion av katjoner. Läkemedel som hämmar denna eliminationsväg eller elimineras via denna väg, såsom cimetidin amantadin, mexiletin zidovudin, cisplatin, kinin och prokainamid, kan interagera med pramipexol med minskad clearance för pramipexol som resultat. Minskning av pramipexoldosen bör övervägas vid samtidig användning av dessa läkemedel och SIFROL.

Kombination med levodopa

När SIFROL ges tillsammans med levodopa rekommenderas minskning av dosen levodopa och att dosen av övriga Parkinsonläkemedel ska hållas oförändrad när dosen SIFROL ökas.

På grund av möjliga additiva effekter bör patienter rådas till försiktighet vid användning av andra sederande läkemedel eller alkohol i kombination med pramipexol (se avsnitt 4.4, 4.7 och 4.8).

Antipsykotiska läkemedel

Samtidig administrering av antipsykotiska läkemedel och pramipexol skall undvikas (se avsnitt 4.4), t ex. om antagonistisk effekt kan förväntas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Effekten på graviditet och amning har inte undersökts hos människa. Pramipexol hade inga teratogena effekter hos råtta och kanin, men hos råtta förekom embryotoxiska effekter vid doser som var toxiska

för honorna (se avsnitt 5.3). SIFROL ska användas under graviditet endast om det är absolut nödvändigt, dvs. om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken för fostret.

Amning

Eftersom pramipexolbehandling hämmar sekretionen av prolaktin hos människa kan en hämning av mjölksekretionen förväntas. Utsöndringen av pramipexol i bröstmjölk har inte studerats hos kvinnor. Hos råttor var koncentrationen av aktiv substans högre i bröstmjölk än i plasma. I avsaknad av humandata ska SIFROL inte användas under amning. Om behandlingen anses nödvändig, ska amningen avbrytas.

Fertilitet

Inga studier avseende effekten på fertilitet hos människa har utförts. I djurstudier påverkade pramipexol östrogenkretsen och reducerade fertiliteten hos honor, vilket kan förväntas av dopaminagonister. Dock indikerade dessa studier inte någon direkt eller indirekt skadlig effekt på manlig fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

SIFROL kan ha påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Hallucinationer och somnolens kan förekomma.

Patienter som behandlas med SIFROL och råkar ut för somnolens och/eller plötsliga episoder av insomnande ska instrueras att avstå från bilkörning eller aktiviteter vid vilka sänkt medvetandegrad kan utsätta dem själva eller andra för risk för allvarlig skada eller död, (t ex användning av maskiner) till dess sådana upprepade episoder och somnolens har upphört (se även avsnitt 4.4, 4.5 och 4.8).

4.8 Biverkningar

Baserat på en analys av poolade placebo-kontrollerade studier, som omfattade totalt 1 778 patienter med Parkinsons sjukdom behandlade med pramipexol och 1 297 patienter behandlade med placebo, rapporterades biverkningar ofta i båda grupperna. 67 % av patienterna i pramipexol-gruppen och 54 % i placebo-gruppen rapporterade minst en biverkan.

De flesta biverkningar uppträder vanligtvis kort efter att behandlingen påbörjats och tenderar att upphöra vid fortsatt behandling.

Inom varje organsystem listas biverkningarna efter frekvensrubriker (antal patienter som förväntas få biverkningen), följande kategorier används: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ $< 1/1000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

De vanligaste biverkningar ($\geq 5\%$) som rapporterades hos patienter med Parkinsons sjukdom och förekom oftare vid behandling med pramipexol än med placebo var illamående, dyskinesi, hypotension, yrsel, somnolens, sömnsvårigheter, förstoppning, hallucinationer, huvudvärk och trötthet. Incidensen av somnolens ökade vid doser högre än 1,5 mg pramipexolsalt per dag (se avsnitt 4.2). En biverkan som förekom oftare vid kombination med levodopa var dyskinesi. Hypotension kan förekomma i början av behandlingen, särskilt om pramipexol-dosen titreras upp alltför snabbt.

Organsystem	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1000)	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer			pneumoni		
Endokrina systemet			inadekvat sekretion av antidiuretiskt hormon ¹		
Psykiska störningar		insomni hallucinationer onormala drömmar förvirring beteendemässiga symtom på störd impuls kontroll och tvångsmässigt beteende	tvångsmässigt köpbeteende patologiskt spelberoende rastlöshet hypersexualitet, vanföreställningar störningar av libido paranoia delirium hetsätning ¹ hyperfagi ¹	mani	
Centrala och perifera nervsystemet	somnolens yrsel dyskinesi	huvudvärk	plötsligt insomnande amnesi hyperkinesi synkope		
Ögon		synförsämring inklusive diplopi, dimsyn och nedsatt synskärpa			
Hjärtat			hjärtsvikt ¹		
Blodkärl		hypotension			
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			dyspné hicka		
Magtarmkanalen	illamående	förstoppning kräkningar			
Hud och subkutan vävnad			överkänslighet pruritus hudutslag		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		trötthet perifert ödem			utsättningsyndrom efter behandling med dopaminagonist omfattande apati, ångest, depression,

					trötthet, svettningar och smärta
Undersökningar		viktminskning inklusive minskad aptit	viktökning		

¹ En biverkan som observerats efter att produkten kommit ut på marknaden. Med 95 % säkerhet är frekvensen inte högre än mindre vanliga, men den kan vara lägre. En exakt beräkning av frekvensen är inte möjlig eftersom biverkan inte förekom i den kliniska databasen i vilken 2 762 patienter med Parkinsons sjukdom som behandlades med pramipexol ingick.

Beskrivning av valda biverkningar

Somnolens

Pramipexol är vanligen associerat med somnolens och har även i mindre vanliga fall förknippats med överdriven somnolens under dagtid och episoder av plötsligt insomnande (se även avsnitt 4.4).

Störningar av libido

Pramipexol kan i mindre vanliga fall ha samband med störningar av libido (ökning eller minskning).

Störd impuls kontroll

Patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt ätbeteende kan förekomma hos patienter som behandlas med dopaminagonister, inklusive SIFROL (se avsnitt 4.4).

I en retrospektiv tvärsnittsundersökning (cross sectional) och fall-kontroll-studie med 3 090 patienter med Parkinsons sjukdom, hade 13,6 % av alla patienter som fick dopaminerg eller icke-dopaminerg behandling symtom på en störd impuls kontroll under de senaste sex månaderna. Symtomen som observerats inkluderar spelberoende, tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning, och tvångsmässigt sexuellt beteende (hypersexualitet). Tänkbara oberoende riskfaktorer för störningar i impuls kontrollen omfattade dopaminerg behandling och högre doser av dopaminerg behandling, ålder (≤ 65 år), ensamstående och enligt egen uppgift spelberoende i släkten.

Utsättningssymtom efter behandling med dopaminagonist

Icke-motoriska biverkningar kan förekomma vid nedtrappning eller utsättning av dopaminagonister inklusive pramipexol. Symtom omfattar apati, ångest, depression, trötthet, svettningar och smärta (se avsnitt 4.4).

Hjärtsvikt

I kliniska studier och från observationer efter produktens inträde på marknaden, har hjärtsvikt rapporterats hos patienter med pramipexol. I en farmakoepidemiologisk studie associerades pramipexol med en ökad risk för hjärtsvikt jämfört med icke-användning av pramipexol (observerat risk ratio 1,86; 95 % konfidensintervall, 1,21-2,85).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.](#)

4.9 Överdoser

Det finns ingen klinisk erfarenhet av kraftig överdosering. De förväntade biverkningarna borde vara relaterade till den farmakodynamiska profilen av en dopaminagonist; illamående, kräkningar, hyperkinesi, hallucinationer, agitation och hypotension. Det finns ingen etablerad antidot vid överdosering av en dopamin-agonist. Om det finns tecken på CNS-stimulering bör ett neuroleptikum

användas. Behandling av överdosering kan kräva allmänna stödåtgärder samt ventrikeltömning, intravenös väsketillförsel, administrering av aktivt kol och EKG-övervakning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid parkinsonism, dopaminagonister, ATC-kod N04BC05

Verkningsmekanism

Pramipexol är en dopamin-agonist och binds med hög selektivitet och hög specificitet till dopamin-D2-subfamiljens receptorer och har framförallt affinitet till D₃-receptorer; substansen är en fullständig agonist.

Pramipexol förbättrar motoriken hos Parkinson-patienter genom stimulering av dopaminreceptorer i striatum. Djurstudier har visat att pramipexol hämmar syntes, frisättning och omsättning av dopamin.

Farmakodynamisk effekt

Hos frivilliga försökspersoner fann man en dosberoende minskning av prolaktin. I en klinisk studie med friska frivilliga försökspersoner där SIFROL depottabletter titrerades snabbare (var tredje dag) än rekommenderat upp till 3,15 mg pramipexolbas (4,5 mg salt) per dag, observerades en ökning av blodtryck och hjärtfrekvens. Sådana effekter observerades inte i studier med patienter.

Klinisk effekt och säkerhet vid Parkinsons sjukdom

Hos patienter leder behandling med pramipexol till symtomförbättring vid idiopatisk Parkinsons sjukdom. Placebo-kontrollerade kliniska studier inkluderade ca 1800 patienter i Hoehn och Yahr stadium I-V som behandlades med pramipexol. Ungefär 1 000 av dessa patienter hade framskriden sjukdom med motoriska störningar och behandlades även med levodopa.

I kontrollerade kliniska studier kvarstod den kliniska effekten av pramipexol under ca 6 månader vid tidig och sen Parkinsons sjukdom. I öppna fortsättningsstudier under mer än 3 år fann man inga tecken på avtagande effekt. I en kontrollerad dubbelblind klinisk studie som pågick i 2 år, ledde initial behandling med pramipexol till signifikant fördröjning av rörelsekomplikationer och deras frekvens minskade jämfört med initial behandling med levodopa. Denna försening av rörelsekomplikationer med pramipexol ska vägas mot en större förbättring av rörelseförmågan med levodopa (mätt som genomsnittlig förändring av UPDRS-värdet). Den totala incidensen av hallucinationer och somnolens under upptitreringsfasen var generellt sett högre i pramipexolgruppen. Vid underhållsbehandling sågs dock inte någon signifikant skillnad. Dessa uppgifter bör beaktas vid påbörjande av pramipexolbehandling hos patienter med Parkinsons sjukdom.

Säkerheten och effekten hos SIFROL depottabletter vid behandling av Parkinsons sjukdom undersöktes i ett multinationellt program för läkemedelsutveckling som bestod av tre randomiserade kontrollerade studier. Två studier utfördes på patienter med Parkinsons sjukdom i tidigt stadium och en studie utfördes på patienter med Parkinsons sjukdom i sent stadium.

SIFROL depottabletter visade sig vara överlägset placebo efter 18 veckors behandling både vad gäller primära (UPDRS del II+III-värde) och huvudsakliga sekundära effektmått (svarsfrekvens CGI-I och PGI-I) i en dubbelblind placebo-kontrollerad studie som innefattade totalt 539 patienter i ett tidigt stadium av Parkinsons sjukdom. Hos patienter som behandlades i 33 veckor kvarstod effekten. SIFROL depottabletter var inte sämre än pramipexol tabletter med omedelbar frisättning, enligt bedömning av UPDRS del II+III-värdet vid vecka 33.

I en dubbelblind placebo-kontrollerad studie som omfattade totalt 517 patienter med Parkinsons sjukdom i sent stadium och samtidig behandling med levodopa, visades SIFROL depottabletter vara

överlägset placebo på primära (UPDRS del II+III-värde) och huvudsakliga sekundära ("off-time") effektmått avseende effekt vid 18 veckors behandling.

Effekten och tolerabiliteten av ett byte från en dag till nästa från SIFROL tabletter till SIFROL depottabletter vid samma dygnsdos, utvärderades i en dubbelblind klinisk studie med patienter som hade Parkinsons sjukdom i tidigt stadium. Effekten kvarstod hos 87 av 103 patienter som bytte till SIFROL depottabletter. Av dessa 87 patienter bytte 82,8 % inte dos, 13,8 % ökade och 3,4 % minskade sin dos.

Hos hälften av de 16 patienter som inte uppfyllde kriterierna på bibehållen effekt i UPDRS del II+III-värde, ansågs förändringen från baseline inte vara kliniskt relevant.

Endast en patient som bytte till SIFROL depottabletter upplevde en läkemedelsrelaterad biverkning som ledde till att behandlingen avbröts.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för SIFROL för alla grupper av den pediatrika populationen för Parkinsons sjukdom (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Pramipexol absorberas fullständigt efter oral tillförsel. Den absoluta biotillgängligheten är större än 90 %.

I en fas I-studie, där pramipexol tabletter med omedelbar frisättning och depottabletter utvärderades vid fasta, var lägsta och högsta plasmakoncentration (C_{min} , C_{max}) och exponering (AUC) ekvivalenta för samma dygnsdos av SIFROL depottabletter som gavs en gång dagligen och SIFROL tabletter som gavs tre gånger dagligen.

Administrering en gång dagligen av SIFROL depottabletter orsakar färre fluktuationer i plasmakoncentration för pramipexol under 24 timmar jämfört med administrering tre gånger dagligen av pramipexol tabletter med omedelbar frisättning.

Maximal plasmakoncentration uppträder ungefär 6 timmar efter administrering av SIFROL depottabletter en gång dagligen. Steady-state för exponering nås senast efter 5 dagars kontinuerlig dosering.

Samtidig administrering med mat påverkar generellt sett inte biotillgängligheten hos pramipexol. Intag av ett fettrikt mål ledde till en ökning av maximal plasmakoncentration (C_{max}) med ca 24 % efter administrering av en engångsdos och med ungefär 20 % efter administrering av upprepade doser till friska frivilliga försökspersoner, samt en fördröjning på cirka 2 timmar för att nå maximal koncentration. Total exponering (AUC) påverkades inte av samtidigt födointag. Ökningen i C_{max} anses inte vara kliniskt relevant. I fas III-studier för att fastställa säkerhet och effekt hos SIFROL depottabletter fick patienterna instruktionen att ta studieläkemedlet utan hänsyn till matintag.

Medan kroppsvikt inte påverkar AUC, fann man att den påverkar distributionsvolymen och därmed också maximala koncentrationen C_{max} . En minskning av kroppsvikten med 30 kg resulterar i en ökning av C_{max} med 45 %. I Fas III-studier med patienter som har Parkinsons sjukdom observerades dock ingen kliniskt relevant påverkan av kroppsvikten på behandlingseffekten och tolerabiliteten av SIFROL depottabletter.

Pramipexol uppvisar linjär kinetik och liten interindividuell variation i plasmakoncentrationen.

Distribution

Hos människa är proteinbindningen av pramipexol mycket låg (< 20%) och distributionsvolymen stor (400 l). Hos råttor fann man hög koncentration i hjärnvävnad (ungefär 8 gånger högre än i plasma).

Metabolism

Pramipexol metaboliseras endast i liten utsträckning hos människa.

Eliminering

Renal utsöndring av oförändrat pramipexol är den viktigaste utsöndringsvägen. Ungefär 90% av en ¹⁴C-märkt dos utsöndras genom njurarna, medan mindre än 2% återfinns i faeces. Totalt clearance av pramipexol är ca 500 ml/min, renalt clearance ca 400 ml/min. Eliminationshalveringstiden ($t_{1/2}$) varierar från 8 timmar hos yngre till 12 timmar hos äldre.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitetstudier med upprepad dosering visar att pramipexol har effekt huvudsakligen på CNS och kvinnliga reproduktionsorgan, troligen på grund av överdriven farmakodynamisk effekt hos pramipexol.

Minskat diastoliskt och systoliskt blodtryck samt hjärtfrekvens noterades hos minigris och en tendens till hypotensiv effekt förekom hos apa.

Den potentiella effekten av pramipexol på reproduktionen har undersökts hos råttor och kanin. Pramipexol hade inga teratogena effekter vid studier på råttor och kanin, men var embryotoxisk hos råttor vid doser som var toxiska för honorna. På grund av urvalet av djurslag och de begränsade parametrar som studerats, har inverkan på graviditet och manlig fertilitet inte utretts fullständigt.

En försening i sexuell utveckling (dvs. preputial separation och vaginal öppning) observerades hos råttor. Relevansen för människa är okänd.

Pramipexol har ingen genotoxisk effekt. I en karcinogenicitetstudie utvecklade hanrättor hyperplasi av Leydigceller och adenom, vilket förklaras av den prolaktinhämmande effekten av pramipexol. Detta fynd är inte kliniskt relevant för människa. I samma studie var pramipexol i doser på 2 mg/kg (salt) eller mer associerat med degeneration av retina hos albinorättor. Detta förekom inte hos pigmenterade rättor, och inte heller i en karcinogenicitetstudie under 2 år på albinomöss eller vid studier på andra djurslag.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Hypromellos 2208
Majsstärkelse
Karbomer 941
Vattenfri kolloidal kiseldioxid
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.
Inga särskilda temperaturanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

OPA/aluminium/PVC-aluminiumblister.
Varje blisterkarta innehåller 10 depottabletter.
Kartongerna innehåller 1, 3 eller 10 blisterkartor (10, 30 eller 100 depottabletter)

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

SIFROL 0,26 mg depottabletter
EU/1/97/050/013-015

SIFROL 0,52 mg depottabletter
EU/1/97/050/016-018

SIFROL 1,05 mg depottabletter
EU/1/97/050/019-021

SIFROL 1,57 mg depottabletter
EU/1/97/050/028-030

SIFROL 2,1 mg depottabletter
EU/1/97/050/022-024

SIFROL 2,62 mg depottabletter
EU/1/97/050/031-033

SIFROL 3,15 mg depottabletter
EU/1/97/050/025-027

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 14 oktober 1997
Datum för den senaste förnyelsen: 14 oktober 2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Ytterkartong

1. LÄKEMEDELTS NAMN

SIFROL 0,088 mg tablett
pramipexol

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 0,125 mg pramipexoldihydrokloridmonohydrat vilket motsvarar 0,088 mg pramipexol

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 tablett
100 tablett

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMIDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch {nummer}

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

SIFROL 0,088 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC: {nummer} [produktkod]
SN: {nummer} [serienummer]
NN: {nummer} [nationellt kostnadsersättningsnummer eller ett annat nationellt nummer som gör det möjligt att identifiera läkemedlet]

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

Blister

1. LÄKEMEDLETS NAMN

SIFROL 0,088 mg tabletter
pramipexol

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch {nummer}

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Ytterkartong

1. LÄKEMEDELTS NAMN

SIFROL 0,18 mg tabletter
pramipexol

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 0,25 mg pramipexoldihydrokloridmonohydrat vilket motsvarar 0,18 mg pramipexol

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 tabletter
100 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning,

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch {nummer}

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

SIFROL 0,18 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC: {nummer} [produktkod]
SN: {nummer} [serienummer]
NN: {nummer} [nationellt kostnadsersättningsnummer eller ett annat nationellt nummer som gör det möjligt att identifiera läkemedlet]

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

Blister

1. LÄKEMEDLETS NAMN

SIFROL 0,18 mg tabletter
pramipexol

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP{MM/ÅÅÅÅ}

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch {nummer}

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Ytterkartong

1. LÄKEMEDELTS NAMN

SIFROL 0,35 mg tabletter
pramipexol

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 0,5 mg pramipexoldihydrokloridmonohydrat vilket motsvarar 0,35 mg pramipexol

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 tabletter
100 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch {nummer}

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

SIFROL 0,35 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC: {nummer} [produktkod]

SN: {nummer} [serienummer]

NN: {nummer} [nationellt kostnadsersättningsnummer eller ett annat nationellt nummer som gör det möjligt att identifiera läkemedlet]

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

Blister

1. LÄKEMEDLETS NAMN

SIFROL 0,35 mg tabletter
pramipexol

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch {nummer}

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**Ytterkartong****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

SIFROL 0,7 mg tabletter
pramipexol

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 1,0 mg pramipexoldihydrokloridmonohydrat vilket motsvarar 0,7 mg pramipexol.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

30 tabletter
100 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMIDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch {nummer}

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

SIFROL 0,7 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC: {nummer} [produktkod]
SN: {nummer} [serienummer]
NN: {nummer} [nationellt kostnadsersättningsnummer eller ett annat nationellt nummer som gör det möjligt att identifiera läkemedlet]

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

Blister

1. LÄKEMEDLETS NAMN

SIFROL 0,7 mg tabletter
pramipexol

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch {nummer}

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Ytterkartong

1. LÄKEMEDELTS NAMN

SIFROL 1,1 mg tabletter
pramipexol

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 1,5 mg pramipexoldihydrokloridmonohydrat vilket motsvarar 1,1 mg pramipexol

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 tabletter
100 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMIDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/97/050/009 [30 tabletter]
EU/1/97/050/010 [100 tabletter]

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch {nummer}

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

SIFROL 1,1 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC: {nummer} [produktkod]
SN: {nummer} [serienummer]
NN: {nummer} [nationellt kostnadsersättningsnummer eller ett annat nationellt nummer som gör det möjligt att identifiera läkemedlet]

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

Blister

1. LÄKEMEDLETS NAMN

SIFROL 1,1 mg tabletter
pramipexol

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP MM/ÅÅÅÅ}

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch {nummer}

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Ytterkartong

1. LÄKEMEDELTS NAMN

SIFROL 0,26 mg depottabletter
pramipexol

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje depottablett innehåller 0,375 mg pramipexoldihydrokloridmonohydrat vilket motsvarar 0,26 mg pramipexol

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

10 depottabletter
30 depottabletter
100 depottabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Tas en gång dagligen.
Sväljs hela. Får ej tuggas, delas eller krossas.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/97/050/013 [10 depottabletter]
EU/1/97/050/014 [30 depottabletter]
EU/1/97/050/015 [100 depottabletter]

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch {nummer}

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

SIFROL 0, 26 mg depottabletter

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC: {nummer} [produktkod]

SN: {nummer} [serienummer]

NN: {nummer} [nationellt kostnadsersättningsnummer eller ett annat nationellt nummer som gör det möjligt att identifiera läkemedlet]

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

Blister

1. LÄKEMEDLETS NAMN

SIFROL 0,26 mg depottabletter
pramipexol

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch {nummer}

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Ytterkartong

1. LÄKEMEDELETS NAMN

SIFROL 0,52 mg depottabletter
pramipexol

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje depottablett innehåller 0,75 mg pramipexoldihydrokloridmonohydrat vilket motsvarar 0,52 mg pramipexol

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

10 depottabletter
30 depottabletter
100 depottabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Tas en gång dagligen.
Sväljs hela. Får ej tuggas, delas eller krossas.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/97/050/016 [10 depottabletter]
EU/1/97/050/017 [30 depottabletter]
EU/1/97/050/018 [100 depottabletter]

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch {nummer}

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

SIFROL 0,52 mg depottabletter

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC: {nummer} [produktkod]

SN: {nummer} [serienummer]

NN: {nummer} [nationellt kostnadsersättningsnummer eller ett annat nationellt nummer som gör det möjligt att identifiera läkemedlet]

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

Blister

1. LÄKEMEDLETS NAMN

SIFROL 0,52 mg depottabletter
pramipexol

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch {nummer}

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Ytterkartong

1. LÄKEMEDELTS NAMN

SIFROL 1,05 mg depottabletter
pramipexol

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje depottablett innehåller 1,5 mg pramipexoldihydrokloridmonohydrat vilket motsvarar 1,05 mg pramipexol

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

10 depottabletter
30 depottabletter
100 depottabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Tas en gång dagligen.
Sväljs hela. Får ej tuggas, delas eller krossas.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/97/050/019 [10 depottabletter]
EU/1/97/050/020 [30 depottabletter]
EU/1/97/050/021 [100 depottabletter]

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch {nummer}

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

SIFROL 1,05 mg depottabletter

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC: {nummer} [produktkod]
SN: {nummer} [serienummer]
NN: {nummer} [nationellt kostnadsersättningsnummer eller ett annat nationellt nummer som gör det möjligt att identifiera läkemedlet]

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

Blister

1. LÄKEMEDLETS NAMN

SIFROL 1,05 mg depottabletter
pramipexol

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch {nummer}

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**Ytterkartong****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

SIFROL 1,57 mg depottabletter
pramipexol

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje depottablett innehåller 2,25 mg pramipexoldihydrokloridmonohydrat vilket motsvarar 1,57 mg pramipexol

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

10 depottabletter
30 depottabletter
100 depottabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Tas en gång dagligen.
Sväljs hela. Får ej tuggas, delas eller krossas.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/97/050/028 [10 depottabletter]
EU/1/97/050/029 [30 depottabletter]
EU/1/97/050/030 [100 depottabletter]

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch {nummer}

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

SIFROL 1,57 mg depottabletter

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC: {nummer} [produktkod]
SN: {nummer} [serienummer]
NN: {nummer} [nationellt kostnadsersättningsnummer eller ett annat nationellt nummer som gör det möjligt att identifiera läkemedlet]

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

Blister

1. LÄKEMEDLETS NAMN

SIFROL 1,57 mg depottabletter
pramipexol

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch {nummer}

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Ytterkartong

1. LÄKEMEDELTS NAMN

SIFROL 2,1 mg depottabletter
pramipexol

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje depottablett innehåller 3 mg pramipexoldihydrokloridmonohydrat vilket motsvarar 2,1 mg pramipexol

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

10 depottabletter
30 depottabletter
100 depottabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Tas en gång dagligen.
Sväljs hela. Får ej tuggas, delas eller krossas.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP{MM/ÅÅÅÅ}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/97/050/022 [10 depottabletter]
EU/1/97/050/023 [30 depottabletter]
EU/1/97/050/024 [100 depottabletter]

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch {nummer}

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

SIFROL 2,1 mg depottabletter

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC: {nummer} [produktkod]
SN: {nummer} [serienummer]
NN: {nummer} [nationellt kostnadsersättningsnummer eller ett annat nationellt nummer som gör det möjligt att identifiera läkemedlet]

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

Blister

1. LÄKEMEDLETS NAMN

SIFROL 2,1 mg depottabletter
pramipexol

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch {nummer}

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**Ytterkartong****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

SIFROL 2,62 mg depottabletter
pramipexol

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje depottablett innehåller 3.75 mg pramipexoldihydrokloridmonohydrat vilket motsvarar 2,62 mg pramipexol

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

10 depottabletter
30 depottabletter
100 depottabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Tas en gång dagligen.
Sväljs hela. Får ej tuggas, delas eller krossas.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/97/050/031 [10 depottabletter]
EU/1/97/050/032 [30 depottabletter]
EU/1/97/050/033 [100 depottabletter]

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch {nummer}

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

SIFROL 2,62 mg depottabletter

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC: {nummer} [produktkod]

SN: {nummer} [serienummer]

NN: {nummer} [nationellt kostnadsersättningsnummer eller ett annat nationellt nummer som gör det möjligt att identifiera läkemedlet]

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

Blister

1. LÄKEMEDLETS NAMN

SIFROL 2.62 mg depottabletter
pramipexol

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch {nummer}

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Ytterkartong

1. LÄKEMEDELTS NAMN

SIFROL 3,15 mg depottabletter
pramipexol

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje depottablett innehåller 4,5 mg pramipexoldihydrokloridmonohydrat vilket motsvarar 3,15 mg pramipexol

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

10 depottabletter
30 depottabletter
100 depottabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Tas en gång dagligen.
Sväljs hela. Får ej tuggas, delas eller krossas.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP{MM/ÅÅÅÅ}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/97/050/025 [10 depottabletter]
EU/1/97/050/026 [30 depottabletter]
EU/1/97/050/027 [100 depottabletter]

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch {nummer}

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

SIFROL 3,15 mg depottabletter

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC: {nummer} [produktkod]

SN: {nummer} [serienummer]

NN: {nummer} [nationellt kostnadsersättningsnummer eller ett annat nationellt nummer som gör det möjligt att identifiera läkemedlet]

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

Blister

1. LÄKEMEDLETS NAMN

SIFROL 3,15 mg depottabletter
pramipexol

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch {nummer}

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

SIFROL 0,088 mg tabletter
SIFROL 0,18 mg tabletter
SIFROL 0,35 mg tabletter
SIFROL 0,7 mg tabletter
SIFROL 1,1 mg tabletter
pramipexol

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad SIFROL är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar SIFROL
3. Hur du tar SIFROL
4. Eventuella biverkningar
5. Hur SIFROL ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad SIFROL är och vad det används för

SIFROL innehåller den aktiva substansen pramipexol och SIFROL hör till en grupp läkemedel som kallas dopaminagonister, som stimulerar dopaminreceptorerna i hjärnan. Genom stimulering av dopaminreceptorer utlöses nervimpulser i hjärnan som kan hjälpa till att kontrollera kroppens rörelser.

SIFROL används för att:

- behandla symtom på Parkinsons sjukdom hos vuxna. Det kan användas enbart eller i kombination med levodopa (en annan medicin mot Parkinsons sjukdom).
- behandla symtom på medelsvår till svår primär restless legs hos vuxna (myrkrypningar i benen).

2. Vad du behöver veta innan du tar SIFROL

Ta inte SIFROL

- om du är allergisk mot pramipexol eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du tar SIFROL. Tala om för din läkare om du har (har haft) eller fått några symtom, speciellt något av följande:

- njursjukdom.
- hallucinationer (ser, hör eller förnimmer saker som inte finns). De flesta hallucinationer är synhallucinationer.
- dyskinesi (t ex onormala, okontrollerade rörelser i armar och ben).
Om du har avancerad Parkinsons sjukdom och även tar levodopa, kan du utveckla dyskinesi under upptitreringsperioden med SIFROL.

- sömnhet och episoder av plötsligt insomnande.
- psykos (t ex jämförbart med symtom på schizofreni).
- synstörning.
Dina ögon ska undersökas regelbundet under behandlingen med SIFROL.
- svår hjärt- eller blodkärlssjukdom.
Du kommer att behöva kontrollera blodtrycket regelbundet, särskilt i början av behandlingen.
Skälet är att man vill undvika blodtrycksfall när man ställer sig upp.
- förvärrade symtom.
Du kan uppleva att symtomen startar tidigare än vanligt, blir mer intensiva och berör andra delar av kroppen.

Tala om för läkare om du eller din familj/vårdgivare uppmärksammar att du utvecklar drifter eller begär att uppträda på ett för dig ovanligt sätt och att du inte kan motstå impulsen, driften eller lockelsen att utföra aktiviteter som kan skada dig själv eller andra. Detta kallas störd impuls kontroll och kan omfatta beteende som spelberoende, överdrivet ätande eller köpbeteende, onormalt hög sexualdrift eller ökad upptagenhet av ständiga tankar på sex eller sexuella känslor. Din läkare kan behöva justera dosen eller avsluta medicineringsen.

Tala om för läkare om du eller din familj/vårdgivare uppmärksammar att du utvecklar mani (känner upprördhet, upprymdhet eller blir överexalterad) eller delirium (sänkt medvetenhet, förvirring eller verklighetsförlust). Din läkare kan behöva justera dosen eller avsluta medicineringsen.

Tala om för läkare om du får symtom som depression, apati, ångest, trötthet, svettningar eller smärta efter att slutat ta eller minskat dosen SIFROL. Om problemen kvarstår i mer än några veckor kan läkaren behöva justera din behandling.

Barn och ungdomar

SIFROL rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och SIFROL

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta gäller även läkemedel, naturläkemedel, hälsokost eller kosttillskott som du fått utan recept.

Undvik att ta SIFROL tillsammans med antipsykotiska läkemedel.

Var försiktig om du tar något av följande läkemedel:

- cimetidin (för behandling av överskott av magsyra och magsår).
- amantadin (som kan användas för att behandla Parkinsons sjukdom).
- mexiletin (för behandling av oregelbundna hjärtslag, ett tillstånd som kallas ventrikulärytmi).
- zidovudin (som kan användas för att behandla HIV, en immunbrist sjukdom).
- cisplatin (för behandling av olika sorters cancer).
- kinin (som kan användas för att förebygga smärtsamma nattliga vadkramper och för behandling av en typ av malaria känd som falciparum malaria).
- prokainamid (för behandling av oregelbundna hjärtslag).

Om du tar levodopa, bör dosen av levodopa reduceras när du påbörjar behandling med SIFROL.

Var försiktig med användning av läkemedel som har lugnande effekt eller vid intag av alkoholdrycker. I dessa fall kan SIFROL påverka din förmåga att köra bil och använda maskiner.

SIFROL med mat, dryck och alkohol

Var försiktig med alkoholdrycker under behandling med SIFROL.
SIFROL kan tas med eller utan föda.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel. Effekten av SIFROL på det ofödda barnet är okänd. Därför ska du inte ta SIFROL om du är gravid, om inte din läkare råder dig att göra det. Din läkare kommer då att diskutera med dig huruvida du ska fortsätta ta SIFROL.

SIFROL ska inte användas under amning. SIFROL kan minska produktionen av bröstmjolk. Det kan också passera till bröstmjölken och nå ditt barn. Om användning av SIFROL är nödvändig, ska amningen avslutas.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

SIFROL kan orsaka hallucinationer (att man ser, hör eller förnimmer saker som inte finns). Om du råkar ut för detta ska du inte köra bil eller använda verktyg eller maskiner.

SIFROL har samband med sömnhet och episoder av plötsligt insomnande, särskilt hos patienter med Parkinsons sjukdom. Om du råkar ut för dessa biverkningar, ska du inte köra bil eller använda verktyg eller maskiner. Du ska berätta för din läkare om detta händer.

3. Hur du tar SIFROL

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare om du är osäker. Läkaren kommer att informera dig om den rätta doseringen.

SIFROL kan tas med eller utan föda. Tabletterna ska sväljas med vatten.

Parkinsons sjukdom

Dygnsdosen ska alltid delas i 3 lika doser.

Under den första veckan är den vanliga dosen 1 tablett SIFROL 0,088 mg tre gånger dagligen (motsvarande 0,264 mg per dag).

	Första veckan
Antal tabletter	1 tablett SIFROL 0,088 mg 3 gånger dagligen
Total dygnsdos (mg)	0,264

Dosen ökas var 5:e-7:e dag enligt din läkares anvisningar, tills symtomen kontrolleras (underhållsdos).

	Andra veckan	Tredje veckan
Antal tabletter	1 tablett SIFROL 0,18 mg 3 gånger dagligen eller 2 tabletter SIFROL 0,088 mg 3 gånger dagligen	1 tablett SIFROL 0,35 mg 3 gånger dagligen eller 2 tabletter SIFROL 0,18 mg 3 gånger dagligen
Total dygnsdos (mg)	0,54	1,1

Den vanliga underhållsdosen är 1,1 mg per dag. Din läkare kan dock behöva höja dosen ytterligare. Om nödvändigt kan din läkare höja din dosering upp till maximalt 3,3 mg per dag. En lägre underhållsdos om 3 SIFROL tabletter 0,088 mg är också möjlig.

	Lägsta underhållsdos	Högsta underhållsdos
Antal tabletter	1 tablett SIFROL 0,088 mg 3 gånger dagligen	1 tablett SIFROL 1,1 mg 3 gånger dagligen
Total dygnsdos (mg)	0,264	3,3

Patienter med njursjukdom

Om du har måttlig eller svår njursjukdom, kommer din läkare att förskriva en lägre dos. I detta fall kommer du att ta tabletterna endast en eller två gånger dagligen. Om du har måttlig njursjukdom är den vanliga startdosen 1 tablett SIFROL 0,088 mg två gånger dagligen. Vid svår njursjukdom är den vanliga startdosen endast 1 tablett SIFROL 0,088 mg per dag.

Restless Legs (myrkrypningar i benen)

Dosen tas vanligen 1 gång per dag, 2-3 timmar före sänggående.

Under den första veckan är den vanliga dosen 1 tablett SIFROL 0,088 mg en gång per dag (motsvarar 0,088 mg dagligen):

	Första veckan
Antal tabletter	1 tablett SIFROL 0,088 mg
Total dygnsdos (mg)	0,088

Dosen höjs var 4:e - 7:e dag enligt din läkares anvisningar, tills symtomen kontrolleras (underhållsdos).

	Andra veckan	Tredje veckan	Fjärde veckan
Antal tabletter	1 tablett SIFROL 0,18 mg eller 2 tabletter SIFROL 0,088 mg	1 tablett SIFROL 0,35 mg eller 2 tabletter SIFROL 0,18 mg eller 4 tabletter SIFROL 0,088 mg	1 tablett SIFROL 0,35 mg och 1 tablett SIFROL 0,18 mg eller 3 tabletter SIFROL 0,18 mg eller 6 tabletter SIFROL 0,088 mg
Total dygnsdos (mg)	0,18	0,35	0,54

Den dagliga dosen ska inte överstiga 6 tabletter SIFROL 0,088 mg eller en dos på 0,54 mg (0,75 mg pramipexolsalt).

Om du slutar att ta dina tabletter under mer än några få dagar och vill återuppta behandlingen, måste du starta om igen med den lägsta dosen. Du kan sedan trappa upp dosen igen, som du gjorde första gången. Be din läkare om råd.

Din läkare kommer att utvärdera behandlingen efter 3 månader för att avgöra om du ska fortsätta med behandlingen eller ej.

Patienter med njursjukdom:

Om du har svår njursjukdom, är SIFROL kanske ingen lämplig behandling för dig.

Om du har tagit för stor mängd av SIFROL

Om du av misstag tar för många tabletter,

- kontakta din läkare eller närmaste akutmottagning omedelbart för rådgivning.
- du kan uppleva kräkningar, oförmåga att vara stilla, eller någon av de biverkningar som beskrivs i avsnitt 4 Eventuella biverkningar.

Om du har glömt att ta SIFROL

Var inte orolig. Hoppa helt enkelt över den aktuella dosen fullständigt och ta sedan nästa dos vid rätt tid. Försök inte kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta SIFROL

Sluta inte ta SIFROL utan att först tala med din läkare. Om du måste avsluta behandlingen, kommer din läkare att minska dosen gradvis. Detta minskar risken för försämring av symtomen.

Om du har Parkinsons sjukdom ska du inte avbryta behandlingen med SIFROL abrupt. Ett plötsligt avbrott kan göra att du utvecklar ett sjukdomstillstånd som kallas malignt neuroleptikasyndrom, detta tillstånd kan innebära en stor hälsorisk. Symtomen omfattar:

- akinesi (bortfall av muskelrörlighet)
- stel muskulatur
- feber
- varierande blodtryck
- takykardi (ökad hjärklappning)
- förvirring
- sänkt medvetandenivå (t ex koma)

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Utvärdering av dessa biverkningar baseras på följande frekvenser:

Mycket vanliga:	kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare
Vanliga:	kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare
Mindre vanliga:	kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare
Sällsynta:	kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare
Mycket sällsynta:	kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare
Ingen känd frekvens	kan inte beräknas från tillgängliga data

Om du har Parkinsons sjukdom kan du få följande biverkningar:

Mycket vanliga:

- Dyskinesi (onormala ofrivilliga rörelser)
- Sömnighet
- Yrsel
- Illamående

Vanliga:

- Starkt behov att bete sig på ett ovanligt sätt
- Hallucinationer (onormala syner, ljud eller förnimmelser)
- Förvirring
- Trötthet
- Sömlöshet (insomni)
- Överskott av vätska, vanligen i benen (perifert ödem)
- Huvudvärk
- Lågt blodtryck (hypotension)
- Onormala drömmar
- Förstoppning
- Synförsämring

- Kräkningar
- Viktförlust inklusive minskad aptit

Mindre vanliga:

- Paranoia (t ex överdriven oro för sin hälsa)
- Onormal verklighetsuppfattning
- Överdriven sömnhet under dagtid och plötsligt insomnande
- Minnesförlust (amnesi)
- Hyperkinesi (oförmåga att vara stilla)
- Viktökning
- Allergiska reaktioner (t ex utslag, klåda, överkänslighet)
- Svimning
- Hjärtsvikt (hjärtproblem som kan orsaka andfåddhet och svullna anklar)*
- Förändrad utsöndring av antidiuretiskt hormon*
- Rastlöshet
- Dyspné (andningssvårigheter)
- Hicka
- Pneumoni (lunginflammation)
- Oförmåga att motstå impulsen, driften eller begäret att utföra en handling som kan vara skadlig för dig själv och andra, vilket kan inkludera:
 - Stark impuls att spela överdrivet trots allvarliga personliga konsekvenser eller konsekvenser för familjen.
 - Förändrat eller ökat sexuellt intresse och beteende, av betydande besvär för dig eller andra, till exempel ökad sexualdrift.
 - Okontrollerbart överdrivet köpbeteende eller slösande med pengar.
 - Hetsätning (ätande av stora mängder mat under kort tid) eller tvångsmässigt ätande (ätande större mängder mat än normalt och mer än vad som behövs för att stilla hungern).*
- Delirium (sänkt medvetenhet, förvirring, verklighetsförlust)

Sällsynta:

- Mani (känna upprördhet, upprymdhet eller bli överexalterad)

Ingen känd frekvens:

- Efter att behandling med SIFROL satts ut eller trappats ner: depression, apati, ångest, trötthet, svettningar eller smärta kan förekomma (utsättningsyndrom efter behandling med dopaminagonist).

Berätta för din läkare om du upplever något av ovanstående beteenden, han kommer diskutera hur man kan hantera eller reducera symtomen.

För biverkningar som markeras med * är en exakt frekvensuppskattning inte möjlig eftersom dessa biverkningar inte sågs i kliniska studier med 2762 patienter som behandlades med pramipexol. Frekvensen är sannolikt inte högre än ”mindre vanliga”.

Om du har Restless Legs kan du få följande biverkningar:

Mycket vanliga:

- Illamående

Vanliga:

- Ändrade sömnvanor, som sömnlöshet (insomni) och sömnhet
- Trötthet
- Huvudvärk
- Onormala drömmar

- Förstoppning
- Yrsel
- Kräkningar

Mindre vanliga:

- Starkt behov att bete sig på ett ovanligt sätt*
- Hjärtsvikt (hjärtproblem som kan orsaka andfåddhet och svullna anklar)*
- Förändrad utsöndring av antidiuretiskt hormon*
- Dyskinesi (onormala ofrivilliga rörelser)
- Hyperkinesi (oförmåga att vara stilla)*
- Paranoia (t ex överdriven oro för sin hälsa)*
- Onormal verklighetsuppfattning*
- Minnesförlust (amnesi)*
- Hallucinationer (onormala syner, ljud eller förmimmelser)
- Förvirring
- Överdriven sömnhet under dagtid och plötsligt insomnande
- Viktökning
- Lågt blodtryck (hypotension)
- Överskott av vätska, vanligen i benen (perifert ödem)
- Allergiska reaktioner (t ex hudutslag, klåda, överkänslighet)
- Svimning
- Rastlöshet
- Synförsämring
- Viktförlust inklusive minskad aptit
- Dyspné (andningssvårigheter)
- Hicka
- Pneumoni (lunginflammation)*
- Oförmåga att motstå impulsen, driften eller begäret att utföra en handling som kan vara skadliga för dig själv och andra, vilket kan inkludera:
 - Stark impuls att spela överdrivet trots allvarliga personliga konsekvenser eller konsekvenser för familjen.*
 - Förändrat eller ökat sexuellt intresse och beteende, av betydande besvär för dig eller andra, till exempel ökad sexualdrift.*
 - Okontrollerbart överdrivet köpbeteende eller slösande med pengar.*
 - Hetsätning (ätande av stora mängder mat under kort tid) eller tvångsmässigt ätande (ätande större mängder mat än normalt och mer än vad som behövs för att stilla hungern).*
- Mani (känna upprördhet, upprymdhet eller bli överexalterad)*
- Delirium (sänkt medvetenhet, förvirring, verklighetsförlust)*

Ingen känd frekvens:

- Efter att behandling med SIFROL satts ut eller trappats ner: depression, apati, ångest, trötthet, svettningar eller smärta kan förekomma (utsättningssyndrom efter behandling med dopaminagonist).

Berätta för din läkare om du upplever något av ovanstående beteenden, han kommer diskutera hur man kan hantera eller reducera symtomen.

För biverkningar som markeras med * är en exakt frekvensuppskattning inte möjlig eftersom dessa biverkningar inte sågs i kliniska studier med 1395 patienter som behandlades med pramipexol. Frekvensen är sannolikt inte högre än ”mindre vanliga”.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det**

nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur SIFROL ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 30°C.

Förvara i originalförpackningen, för att skydda tableterna från ljus.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är pramipexol.

Varje tablett innehåller 0,088 mg, 0,18 mg, 0,35 mg, 0,7 mg eller 1,1 mg pramipexol i form av 0,125 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg respektive 1,5 mg pramipexoldihydrokloridmonohydrat.

- Övriga innehållsämnen är: mannitol, majsstärkelse, vattenfri kolloidal kiseldioxid, povidon K 25 och magnesiumstearat.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

SIFROL 0,088 mg tabletter är vita, runda, flata och utan skåra.

SIFROL 0,18 mg tabletter och SIFROL 0,35 mg tabletter är vita, ovala och flata. Tableterna har skåra på båda sidor och kan delas i två lika stora delar.

SIFROL 0,7 mg tabletter och SIFROL 1,1 mg tabletter är vita, runda och flata. Tableterna har skåra på båda sidor och kan delas i två lika stora delar.

Alla tabletter är märkta med företagssymbolen för Boehringer Ingelheim på ena sidan och koderna P6, P7, P8, P9, eller P11 på andra sidan, vilka representerar tablettstyrkorna 0,088 mg, 0,18 mg, 0,35 mg, 0,7 mg respektive 1,1 mg.

Alla styrkor av SIFROL finns tillgängliga i aluminium-blisterkartor med 10 tabletter i varje karta, i kartonger som innehåller 3 eller 10 blisterkartor (30 eller 100 tabletter). Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

Tillverkare

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
D-55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 37 473922

България

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

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Deutschland

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

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55889

Eesti

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

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor 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

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>.

Bipacksedel: Information till användaren

SIFROL 0,26 mg depottabletter
SIFROL 0,52 mg depottabletter
SIFROL 1,05 mg depottabletter
SIFROL 1,57 mg depottabletter
SIFROL 2,1 mg depottabletter
SIFROL 2,62 mg depottabletter
SIFROL 3,15 mg depottabletter
pramipexol

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad SIFROL är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar SIFROL
3. Hur du tar SIFROL
4. Eventuella biverkningar
5. Hur SIFROL ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad SIFROL är och vad det används för

SIFROL innehåller den aktiva substansen pramipexol och hör till en grupp läkemedel som kallas dopaminagonister, som stimulerar dopaminreceptorerna i hjärnan. Genom stimulering av dopaminreceptorer utlöses nervimpulser i hjärnan som kan hjälpa till att kontrollera kroppens rörelser.

SIFROL används för att behandla symtom på Parkinsons sjukdom hos vuxna. Det kan användas enbart eller i kombination med levodopa (en annan medicin mot Parkinsons sjukdom).

2. Vad du behöver veta innan du tar SIFROL

Ta inte SIFROL

- om du är allergisk mot pramipexol eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du tar SIFROL. Tala om för din läkare om du har (har haft) eller fått några symtom, speciellt något av följande:

- njursjukdom.
- hallucinationer (ser, hör eller förnimmer saker som inte finns). De flesta hallucinationer är synhallucinationer.
- dyskinesi (t ex onormala, okontrollerade rörelser i armar och ben).
Om du har avancerad Parkinsons sjukdom och även tar levodopa, kan du utveckla dyskinesi under upptitreringsperioden med SIFROL.

- sömnhet och episoder av plötsligt insomnande.
- psykos (t ex jämförbart med symtom på schizofreni).
- synstörning.
Dina ögon ska undersökas regelbundet under behandlingen med SIFROL
- svår hjärt- eller blodkärlssjukdom.
Du kommer att behöva kontrollera blodtrycket regelbundet, särskilt i början av behandlingen.
Skälet är att man vill undvika blodtrycksfall när man ställer sig upp.

Tala om för läkare om du eller din familj/vårdgivare uppmärksammar att du utvecklar drifter eller begär att uppträda på ett för dig ovanligt sätt och att du inte kan motstå impulsen, driften eller lockelsen att utföra aktiviteter som kan skada dig själv eller andra. Detta kallas störd impuls kontroll och kan omfatta beteende som spelberoende, överdrivet ätande eller köpbeteende, onormalt hög sexualdrift eller ökad upptagenhet av ständiga tankar på sex eller sexuella känslor. Din läkare kan behöva justera dosen eller avsluta medicineringen.

Tala om för läkare om du eller din familj/vårdgivare uppmärksammar att du utvecklar mani (känner upprördhet, upprymdhet eller blir överexalterad) eller delirium (sänkt medvetenhet, förvirring eller verklighetsförlust). Din läkare kan behöva justera dosen eller avsluta medicineringen.

Tala om för läkare om du får symtom som depression, apati, ångest, trötthet, svettningar eller smärta efter att slutat ta eller minskat dosen SIFROL. Om problemen kvarstår i mer än några veckor kan läkaren behöva justera din behandling.

SIFROL depottablett är en specialutformad tablett från vilken den aktiva substansen frisätts gradvis när tablettens har svalts ned. Delar av tabletterna kan ibland passera och ses i avföringen (feces) och kan se ut som hela tabletter. Informera din läkare om du hittar delar av tabletter i din avföring.

Barn och ungdomar

SIFROL rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och SIFROL

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta gäller även läkemedel, naturläkemedel, hälsokost eller kosttillskott som du fått utan recept.

Undvik att ta SIFROL tillsammans med antipsykotiska läkemedel.

Var försiktig om du tar något av följande läkemedel:

- cimetidin (för behandling av överskott av magsyra och magsår).
- amantadin (som kan användas för att behandla Parkinsons sjukdom).
- mexiletin (för behandling av oregelbundna hjärtslag, ett tillstånd som kallas ventrikulärytmi).
- zidovudin (som kan användas för att behandla HIV, en immunbrist sjukdom).
- cisplatin (för behandling av olika sorters cancer).
- kinin (som kan användas för att förebygga smärtsamma nattliga vadrampor och för behandling av en typ av malaria känd som falciparummalaria).
- prokainamid (för behandling av oregelbundna hjärtslag).

Om du tar levodopa, bör dosen av levodopa reduceras när du påbörjar behandling med SIFROL. Var försiktig med användning av läkemedel som har lugnande effekt eller vid intag av alkoholdrycker. I dessa fall kan SIFROL påverka din förmåga att köra bil och använda maskiner.

SIFROL med mat, dryck och alkohol

Var försiktig med alkoholdrycker under behandling med SIFROL. SIFROL kan tas med eller utan föda.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel. Din läkare kommer då att diskutera med dig huruvida du ska fortsätta använda SIFROL.

Effekten av SIFROL på det ofödda barnet är okänd. Därför ska du inte ta SIFROL om du är gravid, om inte din läkare råder dig att göra det.

SIFROL ska inte användas under amning. SIFROL kan minska produktionen av bröstmjolk. Det kan också passera till bröstmjölken och nå ditt barn. Om användning av SIFROL är nödvändig, ska amningen avslutas.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

SIFROL kan orsaka hallucinationer (att man ser, hör eller förnimmer saker som inte finns). Om du råkar ut för detta ska du inte köra bil eller använda verktyg eller maskiner.

SIFROL har samband med sömnhet och episoder av plötsligt insomnande, särskilt hos patienter med Parkinsons sjukdom. Om du råkar ut för dessa biverkningar, ska du inte köra bil eller använda verktyg eller maskiner. Du ska berätta för din läkare om detta händer.

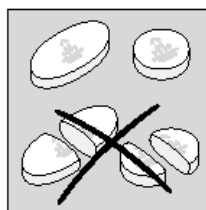
3. Hur du tar SIFROL

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare om du är osäker. Läkaren kommer att informera dig om den rätta doseringen.

Ta SIFROL depottabletter endast en gång dagligen vid ungefär samma tidpunkt varje dag.

Du kan ta SIFROL med eller utan föda. Tabletterna ska sväljas hela med vatten.

Depottabletten får inte tuggas, delas eller krossas. Om detta ändå skulle inträffa så finns risk för överdosering eftersom läkemedlet kan frisättas för snabbt i din kropp.



Under första veckan är normal dygnsdos 0,26 mg pramipexol. Din läkare ökar dosen var femte till sjunde dag tills dina symtom är under kontroll (underhållsdos).

Dosökningsschema för SIFROL depottabletter		
Vecka	Dygnsdos (mg)	Antal tabletter
1	0,26	En SIFROL 0,26 mg depottablett.
2	0,52	En SIFROL 0,52 mg depottablett ELLER två SIFROL 0,26 mg depottabletter.
3	1,05	En SIFROL 1,05 mg depottablett ELLER två SIFROL 0,52 mg depottabletter ELLER fyra SIFROL 0,26 mg depottabletter.

Den normala underhållsdosen är 1,05 mg dagligen. Dosen kan dock behöva ökas ytterligare. Din läkare kan öka dosen upp till maximalt 3,15 mg pramipexol per dag, om det är nödvändigt. En lägre underhållsdos på en SIFROL 0,26 mg depottablett per dag är också möjlig.

Patienter med njursjukdom

Om du har någon njursjukdom kan din läkare rekommendera dig att ta den normala startdosen 0,26 mg depottablett, endast varannan dag den första veckan. Efter det kan din läkare öka doseringsfrekvensen till en 0,26 mg depottablett varje dag. Om ytterligare dosökning behövs, kan din läkare justera dosen stegvis med 0,26 mg pramipexol vid varje ökning.

Vid svår njursjukdom kan din läkare behöva byta till ett annat läkemedel med pramipexol. Om dina njurproblem förvärras under behandlingen bör du kontakta läkare så snabbt som möjligt.

Om du byter från SIFROL tableter (med omedelbar frisättning)

Din läkare baserar din dos av SIFROL depottabletter på den dos du tog av SIFROL tableter (med omedelbar frisättning).

Ta dina SIFROL tableter (med omedelbar frisättning) som vanligt dagen innan du byter. Sedan tar du dina SIFROL depottabletter nästa morgon men inga fler SIFROL tableter (med omedelbar frisättning).

Om du har tagit för stor mängd av SIFROL

Om du av misstag tar för många tableter,

- kontakta din läkare eller närmaste akutmottagning omedelbart för rådgivning.
- du kan uppleva kräkningar, oförmåga att vara stilla, eller någon av de biverkningar som beskrivs i avsnitt 4 (Eventuella biverkningar).

Om du har glömt att ta SIFROL

Om du har glömt att ta en dos SIFROL, men kommer ihåg inom 12 timmar, ta din tablett på en gång och ta sedan nästa vid den vanliga tidpunkten.

Om du glömmar bort dosen i mer än 12 timmar, ta nästa dos vid den vanliga tidpunkten. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta SIFROL

Sluta inte ta SIFROL utan att först tala med din läkare. Om du måste avsluta behandlingen, kommer din läkare att minska dosen gradvis. Detta minskar risken för försämring av symtomen.

Om du har Parkinsons sjukdom ska du inte avbryta behandlingen med SIFROL abrupt. Ett plötsligt avbrott kan göra att du utvecklar ett sjukdomstillstånd som kallas malignt neuroleptikasyndrom, detta tillstånd kan innebära en stor hälsorisk. Symtomen omfattar:

- akinesi (bortfall av muskelrörlighet)
- stel muskulatur
- feber
- varierande blodtryck
- takykardi (ökad hjärklappning)
- förvirring
- sänkt medvetandenivå (t ex koma).

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Utvärdering av dessa biverkningar baseras på följande frekvenser:

Mycket vanliga:	kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare
Vanliga:	kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare
Mindre vanliga:	kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer
Sällsynta:	kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare
Mycket sällsynta:	kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare
Ingen känd frekvens	kan inte beräknas från tillgängliga data

Du kan uppleva följande biverkningar:

Mycket vanliga:

- Dyskinesi (onormala ofrivilliga rörelser)
- Sömnighet
- Yrsel
- Illamående

Vanliga:

- Starkt behov att bete sig på ett ovanligt sätt
- Hallucinationer (onormala syner, ljud eller förnimmelser)
- Förvirring
- Trötthet
- Sömlöshet (insomni)
- Överskott av vätska, vanligen i benen (perifert ödem)
- Huvudvärk
- Lågt blodtryck (hypotension)
- Onormala drömmar
- Förstoppning
- Synförsämring
- Kräkningar
- Viktförlust inklusive minskad aptit

Mindre vanliga:

- Paranoia (t ex överdriven oro för sin hälsa)
- Onormal verklighetsuppfattning
- Överdriven sömnighet under dagtid och plötsligt insomnande
- Minnesförlust (amnesi)
- Hyperkinesi (oförmåga att vara stilla)
- Viktökning
- Allergiska reaktioner (t ex utslag, klåda, överkänslighet)
- Svimming
- Hjärtsvikt (hjärtproblem som kan orsaka andfåddhet och svullna anklar)*
- Förändrad utsöndring av antidiuretiskt hormon*
- Rastlöshet
- Dyspné (andningssvårigheter)
- Hicka
- Pneumoni (lunginflammation)
- Oförmåga att motstå impulsen, driften eller begäret att utföra en handling som kan vara skadlig för dig själv och andra, vilket kan inkludera:
 - Stark impuls att spela överdrivet trots allvarliga personliga konsekvenser eller konsekvenser för familjen.
 - Förändrat eller ökat sexuellt intresse och beteende, av betydande besvär för dig eller andra, till exempel ökad sexualdrift.
 - Okontrollerbart överdrivet köpbeteende eller slösande med pengar.

- Hetsätning (ätande av stora mängder mat under kort tid) eller tvångsmässigt ätande (ätande större mängder mat än normalt och mer än vad som behövs för att stilla hungern).*
- Delirium (sänkt medvetenhet, förvirring, verklighetsförlust)

Sällsynta:

- Mani (känna upprördhet, upprymdhet eller bli överexalterad)

Ingen känd frekvens:

- Efter att behandling med SIFROL satts ut eller trappats ner: depression, apati, ångest, trötthet, svettningar eller smärta kan förekomma (utsättningssyndrom efter behandling med dopaminagonist).

Berätta för din läkare om du upplever något av ovanstående beteenden, han kommer diskutera hur man kan hantera eller reducera symtomen.

För biverkningar som markeras med * är en exakt frekvensuppskattning inte möjlig eftersom dessa biverkningar inte sågs i kliniska studier med 2762 patienter som behandlades med pramipexol. Frekvensen är sannolikt inte högre än ”mindre vanliga”.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur SIFROL ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.
Inga särskilda temperaturanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är pramipexol.

Varje tablett innehåller 0,26 mg, 0,52 mg, 1,05 mg, 1,57 mg, 2,1 mg, 2,62 mg eller 3,15 mg pramipexol i form av 0,375 mg, 0,75 mg, 1,5 mg, 2,25 mg, 3 mg, 3,75 mg respektive 4,5 mg pramipexoldihydrokloridmonohydrat.

- Övriga innehållsämnen är: hypromellos 2208, majsstärkelse, karbomer 941, vattenfri kolloidal kiseldioxid, magnesiumstearat.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

SIFROL 0,26 mg och 0,52 mg depottabletter är vita till benvita, runda, och har fasade kanter.

SIFROL 1,05 mg, 1,57 mg, 2,1 mg, 2,62 mg och 3,15 mg depottabletter är vita till benvita och ovala.

Alla tabletter är märkta med företagssymbolen för Boehringer Ingelheim på ena sidan och koderna P1, P2, P3, P12, P4, P13 eller P5 på andra sidan, vilka representerar tablettstyrkorna 0,26 mg, 0,52 mg, 1,05 mg, 1,57 mg, 2,1 mg, 2,62 mg respektive 3,15 mg.

Alla styrkor av SIFROL finns tillgängliga i aluminium-blisterkartor med 10 tabletter i varje karta, i kartonger som innehåller 1, 3 eller 10 blisterkartor (10, 30 eller 100 depottabletter). Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

Tillverkare

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
D-55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
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 Ellas A.E.
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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 37 473922

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55889

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

Polska

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

Portugal

Boehringer Ingelheim, Unipessoal, 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

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

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>.

BILAGA IV

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännandena av försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll om den periodiska säkerhetsrapporten (de periodiska säkerhetsrapporterna) för pramipexol är CHMP:s slutsatser följande:

Utsättningssyndrom efter behandling med dopaminagonist

Under rapporteringsperioden beskrevs fem fall av utsättningssyndrom efter behandling med dopaminagonist ("dopamine agonist withdrawal syndrome", DAWS) efter utsättning av pramipexol i fyra publicerade rapporter. I två fall förbättrades eller försvann symtomen när pramipexol sattes in igen (sk positive dechallenge).

Kumulativa belegg omfattar tre nyligen publicerade observationsstudier, varav en med ett prospektivt studieupplägg. I en studie från 2010 rapporterades utsättningssyndrom efter behandling med dopaminagonist hos fem av 26 försökspersoner som genomgick nedtrappning av dopaminagonist. Samtliga fem försökspersoner genomgick nedtrappning med pramipexol. För två patienter beskrevs upprepad positiv re- och dechallenge, hos den ena patienten vid flera tillfällen. I två andra studier med 84 och 51 patienter hos vilka behandling med dopaminagonist sattes ut utvecklade 12 respektive 13 DAWS, varav fem respektive fyra använde pramipexol. Detta motsvarar en DAWS-frekvens på 15, 19 respektive 24 % av patienter vars behandling med en dopaminagonist sattes ut i de tre studierna. Den mekanism som föreslås för syndromet är relaterad till impulskontrollstörning och andra missbrukarstörningar, associerat med ett bristtillstånd i belöningssystemet på grund av en dysfunktion i de mesokortikolimbiska dopaminerga banorna.

Baserat på tillgängliga data drar PRAC slutsatsen att en varning ska inkluderas i produktinformationen för att ge ytterligare information om utsättningssyndrom efter behandling med dopaminagonist (DAWS) med hänvisning till avsnitt 4.2 och 4.8, i vilka DAWS även ska läggas till som en biverkning med frekvensen "ingen känd frekvens".

Med hänsyn till data presenterade i de granskade periodiska säkerhetsrapporterna anser PRAC att ändringar i produktinformationen för läkemedel innehållande pramipexol är befogade.

I riskhanteringsplanen ska risken "onormalt beteende" ändras till "impulsivt beteende" och risken "responsbaserat beteende" ska ändras till "dopaminergt dysregleringssyndrom".

CHMP instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för pramipexol anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller pramipexol är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ändras.