

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

SIFROL 0,088 mg tablete

Jedna tableta sadrži 0,125 mg pramipeksoldiklorid hidrata, što odgovara 0,088 mg pramipeksola.

SIFROL 0,18 mg tablete

Jedna tableta sadrži 0,25 mg pramipeksoldiklorid hidrata, što odgovara 0,18 mg pramipeksola.

SIFROL 0,35 mg tablete

Jedna tableta sadrži 0,5 mg pramipeksoldiklorid hidrata, što odgovara 0,35 mg pramipeksola.

SIFROL 0,7 mg tablete

Jedna tableta sadrži 1,0 mg pramipeksoldiklorid hidrata, što odgovara 0,7 mg pramipeksola.

Napomena:

Doze pramipeksola koje se nalaze u stručnoj literaturi, odnose se na oblik soli.

Stoga će doze biti izražene i u obliku baze pramipeksola i u obliku soli pramipeksola (u zagradi).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta

SIFROL 0,088 mg tablete

Tablete su bijele, plosnate, okruglog oblika, te imaju otisnutu oznaku (s jedne strane oznaku P6, a s druge strane simbol tvrtke Boehringer Ingelheim).

SIFROL 0,18 mg tablete

Tablete su bijele, plosnate, ovalnog oblika, s razdjelnim urezom na obje strane te imaju otisnutu oznaku (s jedne strane oznaku P7, a s druge strane simbol tvrtke Boehringer Ingelheim).

Tablete se mogu razdijeliti na jednake polovice.

SIFROL 0,35 mg tablete

Tablete su bijele, plosnate, ovalnog oblika, s razdjelnim urezom na obje strane te imaju otisnutu oznaku (s jedne strane oznaku P8, a s druge strane simbol tvrtke Boehringer Ingelheim).

Tablete se mogu razdijeliti na jednake polovice.

SIFROL 0,7 mg tablete

Tablete su bijele, plosnate, okruglog oblika, s razdjelnim urezom na obje strane te imaju otisnutu oznaku (s jedne strane oznaku P9, a s druge strane simbol tvrtke Boehringer Ingelheim).

Tablete se mogu razdijeliti na jednake polovice.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

SIFROL je indiciran za liječenje znakova i simptoma idiopatske Parkinsonove bolesti u odraslih, u obliku monoterapije (bez levodope) ili u kombinaciji s levodopom, tj. tijekom trajanja bolesti, pa sve do uznapredovalih faza, kada učinak levodope jenjava ili postane nestalan te dolazi do fluktuacija u terapijskom učinku (učinak „kraja doze” ili „on-off” fluktuacije).

SIFROL je indiciran za simptomatsko liječenje umjerenog do teškog idiopatskog sindroma nemirnih nogu u odraslih pri dozama do 0,54 mg baze (0,75 mg soli) (vidjeti dio 4.2).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Parkinsonova bolest

Dnevna doza primjenjuje se u ravnomjerno podijeljenim dozama 3 puta dnevno.

Početno liječenje

Dozu je potrebno postupno povećavati od početne doze od 0,264 mg baze (0,375 mg soli) dnevno, povećavajući svakih 5-7 dana. Pod pretpostavkom da bolesnici nemaju nepodnošljive nuspojave, dozu je potrebno titrirati do postizanja maksimalnog terapijskog učinka.

Postupak povećanja doze SIFROLA				
Tjedan	Doza (mg baze)	Ukupna dnevna doza (mg baze)	Doza (mg soli)	Ukupna dnevna doza (mg soli)
1	3 × 0,088	0,264	3 × 0,125	0,375
2	3 × 0,18	0,54	3 × 0,25	0,75
3	3 × 0,35	1,1	3 × 0,5	1,50

U slučaju potrebe za dodatnim povišenjem doze, dnevnu dozu je potrebno povisiti za 0,54 mg baze (0,75 mg soli) u tjednim intervalima, sve do maksimalne doze od 3,3 mg baze (4,5 mg soli) dnevno. Međutim, potrebno je napomenuti da se incidencija somnolencije povećava pri dozama višim od 1,1 mg baze (1,5 mg soli) dnevno (vidjeti dio 4.8).

Terapija održavanja

Individualna doza pramipeksola mora biti u rasponu od 0,264 mg baze (0,375 mg soli) do maksimalno 3,3 mg baze (4,5 mg soli) dnevno. Pri povećavanju doze u pivotalnim ispitivanjima, djelotvornost je primijećena počevši od dnevne doze od 1,1 mg baze (1,5 mg soli). Dodatno prilagođavanje doze potrebno je provesti prema kliničkom odgovoru i pojavi nuspojava. U kliničkim ispitivanjima je oko 5% bolesnika liječeno dozama nižim od 1,1 mg baze (1,5 mg soli). U uznapredovaloj Parkinsonovoj bolesti, doze pramipeksola više od 1,1 mg baze (1,5 mg soli) dnevno mogu biti korisne kod bolesnika kod kojih se namjerava smanjiti terapija levodopom. Preporučuje se smanjiti dozu levodope za vrijeme postupnog povećavanja doze SIFROLA, kao i za vrijeme terapije održavanja SIFROLOM, ovisno o reakcijama u pojedinim bolesnika (vidjeti dio 4.5).

Prekid liječenja

Nagli prekid liječenja dopaminergičkom terapijom može dovesti do razvoja malignog neuroleptičkog sindroma ili sindroma ustezanja od agonista dopamina. Potrebno je postupno smanjivati dozu pramipeksola za 0,54 mg baze (0,75 mg soli) dnevno, sve dok se ukupna dnevna doza ne snizi na 0,54 mg baze (0,75 mg soli). Nakon toga se doza smanjuje za 0,264 mg baze (0,375 mg soli) dnevno (vidjeti dio 4.4). Sindrom ustezanja od agonista dopamina može se pojaviti i tijekom postupnog smanjivanja doze pa može biti potrebno privremeno povećati dozu prije nego što se nastavi s postupnim snižavanjem doze (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

Eliminacija pramipeksola ovisi o bubrežnoj funkciji. Preporučuje se sljedeća shema doziranja u početku liječenja:

U bolesnika s klirensom kreatinina većim od 50 ml/min nije potrebno smanjivati dnevnu dozu ili učestalost doziranja.

U bolesnika s klirensom kreatinina između 20 i 50 ml/min, potrebno je početnu dnevnu dozu SIFROLA podijeliti u dvije odvojene doze, počevši od 0,088 mg baze (0,125 mg soli) dva puta dnevno, (0,176 mg baze/0,25 mg soli dnevno). Ne smije se prekoračiti maksimalna dnevna doza od 1,57 mg baze pramipeksola (2,25 mg soli).

U bolesnika s klirensom kreatinina manjim od 20 ml/min, dnevnu dozu SIFROLA je potrebno primijeniti u jednokratnoj dozi, počevši od 0,088 mg baze (0,125 mg soli) dnevno. Ne smije se prekoračiti maksimalna dnevna doza od 1,1 mg baze pramipeksola (1,5 mg soli).

Ukoliko dođe do pogoršanja funkcije bubrega za vrijeme terapije održavanja, dnevnu dozu SIFROLA je potrebno sniziti u istom postotku za koji se smanjio klirens kreatinina, tj. ako se klirens smanjio za 30%, tada je potrebno sniziti dnevnu dozu SIFROLA za 30%. Dnevna doza može se primjenjivati u dvije odvojene doze ako je klirens kreatinina između 20 i 50 ml/min, te u jednoj dnevnoj dozi ako je klirens kreatinina manji od 20 ml/min.

Oštećenje funkcije jetre

Prilagođavanje doze u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre vjerojatno nije potrebno jer se oko 90% apsorbirane djelatne tvari izlučuje putem bubrega. Međutim, potencijalni utjecaj insuficijencije jetre na farmakokinetiku SIFROLA nije istraživano.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost SIFROLA u djece u dobi do 18 godina nisu ustanovljene. Nema relevantne primjene SIFROLA u pedijatrijskoj populaciji za indikaciju Parkinsonove bolesti.

Sindrom nemirnih nogu

Preporučena početna doza SIFROLA je 0,088 mg baze (0,125 mg soli) jedanput dnevno 2-3 sata prije spavanja. Za bolesnike kojima je potrebno dodatno ublažavanje simptoma, doza se može povećavati svakih 4-7 dana do maksimalno 0,54 mg baze (0,75 mg soli) dnevno (kao što je prikazano u donjoj tablici). Potrebno je primijeniti najnižu učinkovitu dozu (vidjeti dio 4.4 *Augmentacija u sindromu nemirnih nogu*).

Raspored doziranja SIFROLA		
Titracijski korak	Večernja doza jedanput dnevno (mg baze)	Večernja doza jedanput dnevno (mg soli)
1	0,088	0,125
2*	0,18	0,25
3*	0,35	0,50
4*	0,54	0,75

* ako je potrebno

Odgovor bolesnika na liječenje je potrebno ocijeniti nakon 3 mjeseca liječenja, te je potrebno ponovno razmotriti potrebu za nastavkom liječenja. Ako je liječenje prekinuto na više od nekoliko dana, potrebno ga je ponovo započeti titracijom doze kao što je prethodno navedeno.

Prekid liječenja

S obzirom da dnevna doza u liječenju sindroma nemirnih nogu neće prelaziti 0,54 mg baze (0,75 mg soli), liječenje SIFROLOM se može prekinuti bez postupnog snižavanja doze. U 26-tjednom placebom kontroliranom ispitivanju primijećen je "rebound" fenomen simptoma sindroma nemirnih nogu

(pogoršanje težine simptoma u usporedbi s početnim vrijednostima) kod 10% bolesnika (14 od 135) nakon naglog prekida liječenja. Otkriveno je da je ovaj učinak sličan pri svim dozama.

Oštećenje funkcije bubrega

Eliminacija pramipeksola ovisi o bubrežnoj funkciji. U bolesnika s klirensom kreatinina iznad 20 ml/min nema potrebe za snižavanjem dnevne doze.

Primjena SIFROLA nije ispitivana u bolesnika na hemodijalizi, ili bolesnika s teškim bubrežnim oštećenjem.

Oštećenje funkcije jetre

Podešavanje doze kod bolesnika sa zatajenjem jetre nije potrebno, s obzirom da se oko 90% apsorbirane djelatne tvari izlučuje putem bubrega.

Pedijatrijska populacija

Primjena SIFROLA se ne preporučuje u djece i adolescenata u dobi do 18 godina zbog nedostatnih podataka o sigurnosti i djelotvornosti.

Touretteov sindrom

Pedijatrijska populacija

Primjena SIFROLA se ne preporučuje u djece i adolescenata u dobi do 18 godina jer njegova sigurnost i djelotvornost nisu ustanovljene za ovu populaciju. SIFROL se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata s Touretteovim sindromom zbog negativnog omjera koristi i rizika za ovaj poremećaj (vidjeti dio 5.1).

Način primjene

Tablete se uzimaju peroralno, gutaju se s vodom, te se mogu uzimati sa ili bez hrane.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kada se SIFROL propisuje bolesnicima s Parkinsonovom bolešću koji imaju oštećenje bubrega, preporučuje se snižena doza u skladu s dijelom 4.2.

Halucinacije

Halucinacije su poznata nuspojava liječenja agonistima dopamina i levodopom. Potrebno je informirati bolesnike o mogućnosti pojave halucinacija (uglavnom vizualnih).

Diskinezija

Tijekom početne titracije SIFROLA kod uznapredovale Parkinsonove bolesti, može doći do diskinezije kod bolesnika liječenih kombinacijom pramipeksola i levodope. Ako do toga dođe, doza levodope se mora sniziti.

Distonija

Aksijalna distonija, uključujući antekolis, kamptokormiju i pleurotonus (Pisa sindrom), povremeno je zabilježena u bolesnika s Parkinsonovom bolešću nakon početka liječenja ili postupnog povećanja doze pramipeksola. Iako distonija može biti simptom Parkinsonove bolesti, simptomi u tih bolesnika poboljšali su se nakon smanjenja doze ili povlačenja pramipeksola. U slučaju pojave distonije potrebno je preispitati režim uzimanja dopaminergičkih lijekova i razmotriti prilagodbu doze pramipeksola.

Epizode iznenadnog usnivanja i somnolencija

Liječenje pramipeksolom se povezuje s pojavom somnolencije i epizodama iznenadnog usnivanja, pogotovo u bolesnika s Parkinsonovom bolešću. U manje čestim slučajevima zabilježena je pojava iznenadnog usnivanja tijekom dana, prilikom obavljanja svakodnevnih aktivnosti bez prethodnih svjesnih ili upozoravajućih znakova pospanosti. Bolesnici moraju biti informirani o tome, te ih se mora upozoriti na povećan oprez pri upravljanju motornim vozilima ili strojevima tijekom liječenja SIFROLOM. Bolesnici koji su doživjeli somnolenciju i/ili epizodu iznenadnog usnivanja ne smiju upravljati motornim vozilima niti strojevima. Povrh toga, potrebno je razmisliti o sniženju doze ili prekidu liječenja. Zbog mogućih dodatnih učinaka, oprez je potreban u bolesnika koji uzimaju druge sedative ili alkohol u kombinaciji s pramipeksolom (vidjeti dijelove 4.5, 4.7 i 4.8).

Poremećaji kontrole nagona

Bolesnike je potrebno redovito pratiti radi mogućeg razvoja poremećaja kontrole nagona. Bolesnici i njihovi njegovatelji moraju biti svjesni simptoma poremećaja kontrole nagona uključujući patološko kockanje, pojačani libido, hiperseksualnost, kompulzivno trošenje ili kupovanje, prejedanje i kompulzivno jedenje koji se mogu javiti kod bolesnika liječenih dopaminskim agonistima, uključujući SIFROL. Ako se pojave takvi simptomi, potrebno je razmisliti o sniženju doze/postupnom ukidanju lijeka.

Manija i delirij

Bolesnike je potrebno redovito pratiti radi mogućnosti razvoja manije i delirija. Bolesnici i njihovi njegovatelji moraju biti svjesni mogućnosti pojave manije i delirija kod bolesnika koji se liječe pramipeksolom. Ako se pojave takvi simptomi, potrebno je razmisliti o sniženju doze/postupnom ukidanju lijeka.

Bolesnici s psihotičnim poremećajima

Bolesnike s psihotičnim poremećajima smije se liječiti agonistima dopamina samo ako je očekivana korist veća od rizika takvog liječenja. Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu antipsihotičnih lijekova i pramipeksola (vidjeti dio 4.5).

Oftalmološki pregled

Preporučuje se oftalmološki pregled u redovitim intervalima ili ako se pojave poremećaji vida.

Teška kardiovaskularna bolest

Potreban je oprez u slučaju teške kardiovaskularne bolesti. Preporučuje se kontroliranje krvnog tlaka, posebno na početku liječenja, zbog općenitog rizika od posturalne hipotenzije povezane s dopaminergičkom terapijom.

Maligni neuroleptički sindrom

Simptomi koji upućuju na maligni neuroleptički sindrom zabilježeni su uz nagli prekid dopaminergičke terapije (vidjeti dio 4.2).

Sindrom ustezanja od agonista dopamina

Sindrom ustezanja od agonista dopamina (engl. *dopamine agonist withdrawal syndrome*, DAWS) bio je prijavljen uz primjenu agonista dopamina, uključujući pramipeksol (vidjeti dio 4.8). Za prekid liječenja u bolesnika s Parkinsonovom bolešću potrebno je postupno snižavati dozu pramipeksola (vidjeti dio 4.2). Ograničeni podaci upućuju na to da bolesnici s poremećajima kontrole nagona i bolesnici koji primaju visoku dnevnu dozu i/ili visoke kumulativne doze agonista dopamina mogu imati veći rizik od razvoja sindroma ustezanja od agonista dopamina. Simptomi ustezanja mogu uključivati apatiju, anksioznost, depresiju, umor, znojenje i bol te ne odgovaraju na levodopu. Prije postupnog sniženja doze i prekida primjene pramipeksola, bolesnike je potrebno upoznati s potencijalnim simptomima ustezanja. Bolesnike je potrebno pažljivo pratiti tijekom postupnog sniženja doze i prekida primjene. U slučaju teških i/ili ustrajnih simptoma ustezanja, može se razmotriti privremena ponovna primjena pramipeksola u najnižoj učinkovitoj dozi.

Augmentacija u sindromu nemirnih nogu

Liječenje sindroma nemirnih nogu pramipeksolom može rezultirati augmentacijom. Augmentacija se odnosi na raniju pojavu simptoma uvečer (ili čak poslijepodne), povećanje simptoma, i širenje simptoma na druge ekstremitete.

Uz veću dozu može se povećati rizik od augmentacije. Prije liječenja bolesnike je potrebno obavijestiti da može doći do augmentacije i potrebno im je savjetovati da se jave svom liječniku ako osjete simptome augmentacije. U slučaju sumnje na augmentaciju, potrebno je razmotriti prilagodbu doze pramipeksola na najnižu učinkovitu dozu ili prestanak njegove primjene (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Vežanje na proteine plazme

Pramipeksol se u vrlo maloj mjeri veže na proteine plazme (< 20%), te se malo biotransformira u ljudi. Stoga nisu vjerojatne interakcije s drugim lijekovima koji imaju utjecaj na vežanje za proteine plazme ili eliminaciju putem biotransformacije. Kako se antikolinergici uglavnom eliminiraju biotransformacijom, mogućnost pojave interakcije je ograničena, iako interakcija s antikolinergicima nije istraživana. Ne postoji farmakokinetička interakcija sa selegilinom i levodopom.

Inhibitori/kompetitori aktivnog bubrežnog puta eliminacije

Cimetidin je smanjio klirens pramipeksola u bubrezima za oko 34%, vjerojatno inhibicijom kationskog sekrecijskog transportnog sustava u bubrežnim tubulima. Stoga, lijekovi koji su inhibitori tog aktivnog bubrežnog puta eliminacije ili se tim putem odstranjuju, kao što su cimetidin, amantadin i meksiletin, zidovudin, cisplatin, kinin i prokainamid, mogu stupiti u interakciju s pramipeksolom, što može rezultirati smanjenim klirensom pramipeksola. Potrebno je razmotriti sniženje doze pramipeksola u slučaju istodobne primjene tih lijekova sa SIFROLOM.

Kombinacija s levodopom

Kada se SIFROL primjenjuje u kombinaciji s levodopom, preporučuje se sniziti dozu levodope, a dozu drugih antiparkinsonika održavati konstantnom, dok se povisuje doza SIFROLA.

Zbog mogućih dodatnih učinaka, oprez je potreban u bolesnika koji uzimaju druge sedative ili alkohol u kombinaciji s pramipeksolom (vidjeti dijelove 4.4, 4.7 i 4.8).

Antipsihotici

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu antipsihotičnih lijekova i pramipeksola (vidjeti dio 4.4), npr. ako se očekuju antagonistički učinci.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Učinak na trudnoću i dojenje nije istraživao kod ljudi. Pramipeksol nije bio teratogen u štakora i zečeva, ali je bio embriotoksičan na štakorima pri dozama toksičnima za ženku (vidjeti dio 5.3). SIFROL se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako je nužno potreban, tj. ako očekivana korist opravdava potencijalni rizik za fetus.

Dojenje

Budući da liječenje pramipeksolom inhibira sekreciju prolaktina u ljudi, očekuje se inhibicija laktacije. Izlučivanje pramipeksola u majčino mlijeko nije ispitivano. U štakorica, koncentracija radioaktivnosti povezane s djelatnom tvari bila je veća u mlijeku nego u plazmi. U nedostatku podataka za ljude, SIFROL se ne smije primjenjivati tijekom dojenja. Međutim, ako je njegova primjena neizbježna, potrebno je prestati s dojenjem.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja o učinku na plodnost kod ljudi. U ispitivanjima na životinjama, pramipeksol je utjecao na estralne cikluse i smanjio je plodnost ženki, kao što se očekivalo za dopaminske agoniste. Međutim, ova ispitivanja nisu ukazala na izravne ili neizravne štetne učinke s obzirom na mušku plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

SIFROL može značajno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Može doći do pojave halucinacija ili somnolencije.

Bolesnike koji su tijekom liječenja SIFROLOM imali somnolenciju i/ili epizode iznenadnog usnivanja mora se obavijestiti da se suzdrže od upravljanja vozilima ili uključivanja u aktivnosti gdje bi njihova smanjena pozornost mogla njih ili druge dovesti u rizik od ozbiljne ozljede ili smrti (npr. upravljanje strojevima), sve dok takve opetovane epizode i somnolencija ne prestanu (vidjeti također dijelove 4.4, 4.5 i 4.8).

4.8 Nuspojave

Na temelju analize zbirnih podataka iz placebo kontroliranih ispitivanja, koja su obuhvatila ukupno 1923 bolesnika na pramipeksolu i 1354 bolesnika na placebo, nuspojave su se često prijavljivale za obje skupine. Ukupno 63% bolesnika na pramipeksolu i 52% bolesnika na placebo prijavilo je najmanje jednu nuspojavu.

Većina nuspojava obično nastane u početku liječenja i većina ih se uglavnom povuče čak i ako se nastavi liječenje.

U klasifikaciji prema organskim sustavima, nuspojave su navedene prema učestalosti (broj bolesnika kod kojih se očekuje nuspojava), uz uporabu sljedećih kategorija: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Parkinsonova bolest, najčešće nuspojave

Najčešće ($\geq 5\%$) prijavljene nuspojave u bolesnika s Parkinsonovom bolešću, češće kod liječenja pramipeksolom nego placebo, bile su mučnina, diskinezija, hipotenzija, omaglica, somnolencija, nesanica, konstipacija, halucinacija, glavobolja i umor. Incidencija somnolencije povećava se pri dozama višim od 1,5 mg soli pramipeksola dnevno (vidjeti dio 4.2). Češća nuspojava u kombinaciji s levodopom bila je diskinezija. Hipotenzija se može pojaviti na početku liječenja, naročito ako se pramipeksol prebrzo titrira.

Tablica 1: Parkinsonova bolest

Organski sustav	Vrlo često (≥ 1/10)	Često (≥ 1/100 i < 1/10)	Manje često (≥ 1/1000 i < 1/100)	Rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000)	Nepoznato
Infekcije i infestacije			upala pluća		
Endokrini poremećaji			neodgovarajuće izlučivanje antidiuretskog hormona ¹		
Psijhijatrijski poremećaji		nesanica halucinacije abnormalni snovi smetenost bihevioralni simptomi poremećaja kontrole nagona i kompulzija	kompulzivno kupovanje patološko kockanje nemir hiperseksualnost sumanutost poremećaj libida paranoja delirij prejedanje ¹ hiperfagija ¹	manija	
Poremećaji živčanog sustava	somnolencija omaglica diskinezija	glavobolja	epizode iznenadnog usnivanja amnezija hiperkinezija sinkopa		
Poremećaji oka		oštećenje vida uključujući diplopiju zamućeni vid smanjena oštrina vida			
Srčani poremećaji			zatajenje srca ¹		
Krvožilni poremećaji		hipotenzija			
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			dispneja štucavica		
Poremećaji probavnog sustava	mučnina	konstipacija povraćanje			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			preosjetljivost pruritus osip		
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki				spontana erekcija penisa	

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		umor periferni edem			sindrom ustezanja agonista dopamina uključujući apatiju, anksioznost, depresiju, umor, znojenje i bol
Pretrage		smanjenje težine uključujući smanjeni apetit	povećanje težine		

¹ Ova je nuspojava primijećena u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet. Sa sigurnošću od 95%, kategorija učestalosti nije veća od "manje često", ali može biti niža. Precizna procjena učestalosti nije moguća, s obzirom na to da se nuspojava nije pojavila u bazi podataka kliničkog ispitivanja u 2762 bolesnika s Parkinsonovom bolešću liječenih pramipeksolom.

Sindrom nemirnih nogu, najčešće nuspojave

Najčešće ($\geq 5\%$) prijavljene nuspojave u bolesnika sa sindromom nemirnih nogu, u liječenju pramipeksolom bile su mučnina, glavobolja, omaglica i umor. Mučnina i umor češće su prijavljeni kod žena liječenih SIFROLOM (20,8% i 10,5%, po istom redoslijedu) u usporedbi s muškarcima (6,7% i 7,3%, po istom redoslijedu).

Tablica 2: Sindrom nemirnih nogu

Organski sustav	Vrlo često ($\geq 1/10$)	Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)	Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)	Nepoznato
Infekcije i infestacije			upala pluća ¹		
Endokrini poremećaji			neodgovarajuće izlučivanje antidiuretskog hormona ¹		
Psihijatrijski poremećaji		nesanica abnormalni snovi	nemir smetenost halucinacije poremećaj libida sumanutost ¹ hiperfagija ¹ paranoja ¹ manija ¹ delirij ¹ bihevioralni simptomi poremećaja kontrole nagona i kompulzije ¹ (kao što je: kompulzivno kupovanje, patološko kockanje, hiperseksualnost, prejedanje)		
Poremećaji živčanog sustava	augmentacija u sindromu	glavobolja omaglica somnia	epizode iznenadnog usnivanja sinkopa		

	nemirnih nogu		diskinezija amnezija ¹ hiperkinezija ¹		
Poremećaji oka			oštećenje vida uključujući smanjenu oštrinu vida diplopija zamućeni vid		
Srčani poremećaji			zatajenje srca ¹		
Krvožilni poremećaji			hipotenzija		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta			dispneja štucavica		
Poremećaji probavnog sustava	mučnina	konstipacija povraćanje			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			preosjetljivost pruritus osip		
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki				spontana erekcija penisa	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		umor	periferni edem		sindrom ustezanja agonista dopamina uključujući apatiju, anksioznost, depresiju, umor, znojenje i bol
Pretrage			smanjenje težine uključujući smanjeni apetit povećanje težine		

¹ Ova je nuspojava primijećena u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet. Sa sigurnošću od 95%, kategorija učestalosti nije veća od „manje često“, ali može biti niža. Precizna procjena učestalosti nije moguća, s obzirom na to da se nuspojava nije pojavila u bazi podataka kliničkog ispitivanja u 1395 bolesnika sa sindromom nemirnih nogu liječenih pramipeksolom.

Opis odabranih nuspojava

Somnolencija

Pramipeksol je često povezan sa somnolencijom te se manje često povezuje s pojavom prekomjerne dnevne somnolencije i epizodama iznenadnog usnivanja (vidjeti također dio 4.4).

Poremećaji libida

Pramipeksol se manje često povezuje s poremećajima libida (pojačan ili smanjen).

Poremećaji kontrole nagona

Patološko kockanje, pojačani libido, hiperseksualnost, kompulzivno trošenje ili kupovanje, prejedanje i kompulzivno jedenje se mogu pojaviti kod bolesnika koji se liječe agonistima dopamina, uključujući SIFROL (vidjeti dio 4.4).

U presječnom, retrospektivnom, probirnom i ispitivanju parova, koje je uključivalo 3090 bolesnika s Parkinsonovom bolešću, 13,6% svih bolesnika koji su primali dopaminergičko ili nedopaminergičko liječenje imalo je simptome poremećaja kontrole nagona tijekom proteklih šest mjeseci. Primijećene manifestacije uključivale su patološko kockanje, kompulzivnu kupovinu, prejedanje i kompulzivno seksualno ponašanje (hiperseksualnost). Mogući neovisni rizični faktori za poremećaje kontrole nagona uključivali su dopaminergička liječenja i veće doze dopaminergičkog liječenja, mlađu dob (≤ 65 godina), status samca i samoprijavljenu obiteljsku anamnezu pojave kockanja.

Sindrom ustezanja od agonista dopamina

Nemotoričke nuspojave mogu nastati kad se snižava doza ili prekida primjena agonista dopamina, uključujući pramipeksol. Simptomi uključuju apatiju, anksioznost, depresiju, umor, znojenje i bol (vidjeti dio 4.4).

Zatajenje srca

U kliničkim ispitivanjima i tijekom razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeno je zatajenje srca kod bolesnika na pramipeksolu. U farmakoepidemiološkom ispitivanju, primjena pramipeksola bila je povezana s povećanim rizikom od zatajenja srca u usporedbi s neprimjenom pramipeksola (primijećeni omjer rizika 1,86; 95% CI; 1,21-2,85).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nema kliničkog iskustva snažnog predoziranja. Očekivane nuspojave bi bile one povezane s farmakodinamičkim profilom agonista dopamina, uključujući mučninu, povraćanje, hiperkineziju, halucinacije, agitaciju i hipotenziju. Nema uspostavljenog antidota za predoziranje agonistom dopamina. Ukoliko su prisutni znakovi stimulacije središnjeg živčanog sustava, može biti indicirana primjena neuroleptika. Zbrinjavanje predoziranja može zahtijevati opće suportivne mjere, zajedno s lavažom želuca, primjenom intravenskih tekućina, aktivnog ugljena te praćenjem elektrokardiograma.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antiparkinsonici, agonisti dopamina, ATK oznaka: N04BC05.

Mehanizam djelovanja

Pramipeksol je agonist dopamina koji se s visokom selektivnošću i specifičnošću veže za D2-podskupinu dopaminskih receptora od kojih poseban afinitet pokazuje za D3 receptore i ima potpuno intrinzičko djelovanje.

Pramipeksol reducira parkinsonske motorne deficite, stimulirajući dopaminske receptore u strijatumu. Ispitivanja na životinjama su pokazala da pramipeksol inhibira sintezu dopamina, njegovo oslobađanje i pretvorbu.

Mehanizam djelovanja pramipeksola u liječenju sindroma nemirnih nogu nije poznat. Neurofarmakološki dokazi ukazuju na uključenost primarnog dopaminergičkog sustava.

Farmakodinamički učinci

U zdravih dobrovoljaca primijećeno je o dozi ovisno smanjenje razine prolaktina. U kliničkom ispitivanju u zdravih dobrovoljaca, gdje su SIFROL tablete s produljenim oslobađanjem brže titrirane (svaka 3 dana) nego što je preporučeno do 3,15 mg baze pramipeksola (4,5 mg soli) dnevno, primijećeni su porast krvnog tlaka i srčane frekvencije. Takav učinak nije primijećen u ispitivanjima s bolesnicima.

Klinička djelotvornost i sigurnost u Parkinsonovoj bolesti

U bolesnika, pramipeksol ublažava znakove i simptome idiopatske Parkinsonove bolesti. Placebom kontrolirana klinička ispitivanja uključila su oko 1800 bolesnika sa stadijem I-V po Hoehnu i Yahr u liječenih pramipeksolom. Njih oko 1000 bili su u uznapredovalim stadijima bolesti, istovremeno su dobivali terapiju levodopom, te su imali motoričke komplikacije.

U ranoj i uznapredovaloj Parkinsonovoj bolesti, djelotvornost pramipeksola u kontroliranim kliničkim ispitivanjima bila je održana približno šest mjeseci. U otvorenim produžecima ispitivanja u trajanju preko tri godine, nije bilo znakova smanjenja djelotvornosti.

U kontroliranom, dvostruko slijepom, kliničkom ispitivanju u trajanju od 2 godine, početno liječenje pramipeksolom je značajno odgodilo pojavu motoričkih komplikacija te smanjilo njihovu pojavnost u usporedbi s početnim liječenjem levodopom. Ta odgoda pojave motoričkih komplikacija uslijed primjene pramipeksola mora se izbalansirati s većim poboljšanjem motoričke funkcije u primjeni levodope (mjereno prosječnom promjenom u UPDRS-zbroju). Ukupna incidencija halucinacija i somnolencije bila je općenito veća tijekom faze povećanja doze u grupi bolesnika liječenih pramipeksolom. Međutim, tijekom faze održavanja doze, nije bilo značajnih razlika. O svemu navedenom treba voditi računa kada se započinje liječenje pramipeksolom u bolesnika s Parkinsonovom bolešću.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka SIFROL u svim podskupinama pedijatrijske populacije s Parkinsonovom bolešću (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Klinička djelotvornost i sigurnost u sindromu nemirnih nogu

Djelotvornost pramipeksola bila je ocjenjivana u četiri placebo kontrolirana klinička ispitivanja na oko 1000 bolesnika s umjerenim do vrlo teškim idiopatskim sindromom nemirnih nogu.

Prosječne promjene od početnih vrijednosti na ocjenjivačkoj ljestvici sindroma nemirnih nogu (engl. *Restless Legs Syndrome Rating Scale*, IRLS) i ljestvici općeg kliničkog dojma – poboljšanje (engl., *Clinical Global Impression-Improvement*, CGI-I) bile su primarne mjere ishoda za procjenu djelotvornosti. Za obje primarne mjere ishoda primijećene su statistički značajne razlike za skupine na dozama pramipeksola u obliku soli od 0,25 mg, 0,5 mg i 0,75 mg u usporedbi s placebo. Nakon 12 tjedana liječenja, početna vrijednost IRLS rezultata poboljšala se sa 23,5 na 14,1 bodova za placebo te s 23,4 na 9,4 bodova za pramipeksol (kombinirane doze). Prilagođena prosječna razlika bila je 4,3 boda (CI 95% - 6,4; -2,1 boda, p-vrijednost < 0,0001). Stope bolesnika s odgovorom prema CGI-I (poboljšanje, veliko poboljšanje) bile su 51,2% za placebo i 72,0% za pramipeksol (razlika 20% CI 95%: 8,1%; 31,8%, p < 0,0005). Djelotvornost je bila primijećena s dozom od 0,088 mg baze (0,125 mg soli) dnevno nakon prvog tjedna liječenja.

U placebo kontroliranom polisomnografskom ispitivanju, u trajanju preko 3 tjedna, SIFROL je značajno smanjio broj periodičnih pokreta udovima tijekom vremena provedenog u krevetu.

Dugotrajnija djelotvornost ocjenjivana je u placebo kontroliranom ispitivanju. Nakon 26 tjedana liječenja, došlo je do prilagođenog prosječnog smanjenja u ukupnom rezultatu IRLS-a od 13,7 bodova u skupini na pramipeksolu i 11,1 bodova u skupini na placebo, sa statistički značajnom (p = 0,008) prosječnom razlikom u liječenju od -2,6. Stope odgovora prema CGI-I-u (znatno poboljšanje, veliko poboljšanje) bile su 50,3% (80/159) za placebo i 68,5% (111/162) za pramipeksol (p = 0,001), što

odgovara broju potrebnom za liječenje (engl. *Number Needed to Treat*, NNT) od 6 bolesnika (95% CI: 3,5; 13,4).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka SIFROL u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije sa sindromom nemirnih nogu (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Klinička djelotvornost i sigurnost u Touretteovom sindromu

Djelotvornost pramipeksola (0,0625-0,5 mg/dan) ocjenjivana je u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6-17 godina s Touretteovim sindromom tijekom 6 tjedana u dvostruko slijepom, randomiziranom, placebo kontroliranom, fleksibilnom ispitivanju doza. Ukupno je 63 bolesnika bilo randomizirano (43 na pramipeksolu, 20 na placebo). Primarna mjera ishoda bila je promjena u ukupnom zbroju tikova (engl. *Total Tic Score*, TTS) u tzv. *Yale Global Tic Severity Scale* (YGTSS) u odnosu na početne vrijednosti. Nije primijećena razlika za pramipeksol u usporedbi s placebo, bilo za primarnu mjeru ishoda ili za neku od sekundarnih mjera ishoda djelotvornosti, uključujući ukupni rezultat YGTSS-a, bolesnikov opći dojam poboljšanja (engl. *Patient Global Impression of Improvement*, PGI-I), opći klinički dojam poboljšanja (engl. *Clinical Global Impression of Improvement*, CGI-I), ili opće kliničke dojmove o težini bolesti (engl. *Clinical Global Impressions of Severity of Illness*, CGI-S). Nuspojave, koje su imali najmanje 5% bolesnika u skupini na pramipeksolu i češće bolesnici liječeni pramipeksolom u odnosu na bolesnike na placebo, bile su: glavobolja (27,9%, placebo 25%), somnolencija (7,0%, placebo 5,0%), mučnina (18,6%, placebo 10,0%), povraćanje (11,6%, placebo 0,0%), bolovi u predjelu gornjeg abdomena (7,0%, placebo 5,0%), ortostatska hipotenzija (9,3%, placebo 5,0%), mijalgija (9,3%, placebo 5,0%), poremećaj spavanja (7,0%, placebo 0,0%), dispneja (7,0%, placebo 0,0%) i infekcije gornjih dišnih puteva (7,0%, placebo 5,0%). Druge značajne nuspojave u bolesnika na pramipeksolu, koje su dovele do prekida uzimanja ispitivanog lijeka bile su konfuzno stanje, poremećaj govora i pogoršanje stanja (vidjeti dio 4.2).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Pramipeksol se brzo i potpuno apsorbira nakon peroralne primjene. Apsolutna bioraspoloživost je veća od 90%, a maksimalne koncentracije u plazmi postižu se za 1-3 sata. Istodobna primjena s hranom nije smanjila razinu apsorpcije pramipeksola, ali je brzina apsorpcije bila usporena. Pramipeksol pokazuje linearnu kinetiku i malu varijaciju u plazmatskim razinama između bolesnika.

Distribucija

U ljudi, vezanje pramipeksola na proteine plazme je vrlo nisko (< 20%), a volumen distribucije je vrlo velik (400 l). Primijećene su visoke koncentracije u moždanom tkivu štakora (oko 8 puta veće od plazmatskih).

Biotransformacija

Pramipeksol se u ljudi metabolizira u maloj količini.

Eliminacija

Bubrežna ekskrecija nepromijenjenog pramipeksola je glavni put eliminacije. Oko 90% doze označene radioaktivnim ugljikom ¹⁴C izlučuje se putem bubrega, dok se manje od 2% nalazi u fecesu. Ukupni klirens pramipeksola iznosi oko 500 ml/min, a renalni klirens je oko 400 ml/min. Poluvrijeme eliminacije ($t_{1/2}$) varira od 8 sati kod mladih sve do 12 sati kod starijih osoba.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza pokazala su da pramipeksol dovodi do funkcionalnih učinaka uglavnom putem djelovanja na središnji živčani sustav i ženski reproduktivni sustav, vjerojatno kao rezultat povećanog farmakodinamičkog učinka pramipeksola.

Smanjenja dijastoličkog i sistoličkog tlaka i broja otkucaja srca uočena su kod patuljastih svinja, a sklonost ka hipotenzivnom učinku zamijećena je kod majmuna.

Potencijalni učinci pramipeksola na reproduktivnu funkciju istraživani su na štakorima i zečevima. Pramipeksol nije bio teratogen kod štakora i zečeva, ali je bio embriotoksičan u štakora primijenjen u dozama toksičnima za ženku. Zbog selekcije životinjskih vrsta i ograničenih istraživanih parametara, štetni učinci pramipeksola na trudnoću i mušku plodnost još nisu u potpunosti razjašnjeni.

Odgodeni spolni razvoj (tj. prepucijsko odvajanje i vaginalno otvaranje) primijećen je na štakorima. Nije poznat značaj za ljude.

Pramipeksol nije bio genotoksičan. U ispitivanju karcinogenosti, muški štakori su razvili hiperplaziju i adenome Leydigovih stanica, što se objašnjava inhibirajućim učinkom pramipeksola na prolaktin. Ovo otkriće nije klinički značajno za ljude. Isto ispitivanje je također pokazalo da je u dozama od 2 mg/kg (soli) i višim, pramipeksol bio povezan s retinalnom degeneracijom u albino štakora. To otkriće nije primijećeno u pigmentiranih štakora, niti u ispitivanjima karcinogenosti 2-godišnjih albino miševa ili u drugim ispitivanim vrstama.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

manitol
kukuruzni škrob
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
povidon K 25
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

OPA/aluminij/PVC-aluminijski blisteri.
Svaki blister sadrži 10 tableta.
Kutije sadrže 3 ili 10 blistera (30 ili 100 tableta)

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

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

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 14. listopada 1997.
Datum posljednje obnove odobrenja: 14. listopada 2007.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

SIFROL 0,26 mg tablete s produljenim oslobađanjem
SIFROL 0,52 mg tablete s produljenim oslobađanjem
SIFROL 1,05 mg tablete s produljenim oslobađanjem
SIFROL 1,57 mg tablete s produljenim oslobađanjem
SIFROL 2,1 mg tablete s produljenim oslobađanjem
SIFROL 2,62 mg tablete s produljenim oslobađanjem
SIFROL 3,15 mg tablete s produljenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

SIFROL 0,26 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 0,375 mg pramipeksoldiklorid hidrata, što odgovara 0,26 mg pramipeksola.

SIFROL 0,52 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 0,75 mg pramipeksoldiklorid hidrata, što odgovara 0,52 mg pramipeksola.

SIFROL 1,05 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 1,5 mg pramipeksoldiklorid hidrata, što odgovara 1,05 mg pramipeksola.

SIFROL 1,57 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 2,25 mg pramipeksoldiklorid hidrata, što odgovara 1,57 mg pramipeksola.

SIFROL 2,1 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 3 mg pramipeksoldiklorid hidrata, što odgovara 2,1 mg pramipeksola.

SIFROL 2,62 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 3,75 mg pramipeksoldiklorid hidrata, što odgovara 2,62 mg pramipeksola.

SIFROL 3,15 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 4,5 mg pramipeksoldiklorid hidrata, što odgovara 3,15 mg pramipeksola.

Napomena:

Doze pramipeksola koje se nalaze u stručnoj literaturi, odnose se na oblik soli.

Stoga će doze biti izražene i u obliku baze pramipeksola i u obliku soli pramipeksola (u zagradi).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s produljenim oslobađanjem

SIFROL 0,26 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Tablete su bijele do gotovo bijele boje, okruglog oblika, ukošenih rubova, te imaju otisnutu oznaku (s jedne strane oznaku P1, a s druge strane simbol tvrtke Boehringer Ingelheim).

SIFROL 0,52 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Tablete su bijele do gotovo bijele boje, okruglog oblika, ukošenih rubova, te imaju otisnutu oznaku (s jedne strane oznaku P2, a s druge strane simbol tvrtke Boehringer Ingelheim).

SIFROL 1,05 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Tablete su bijele do gotovo bijele boje, ovalnog oblika, te imaju otisnutu oznaku (s jedne strane oznaku P3, a s druge strane simbol tvrtke Boehringer Ingelheim).

SIFROL 1,57 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Tablete su bijele do gotovo bijele boje, ovalnog oblika, te imaju otisnutu oznaku (s jedne strane oznaku P12, a s druge strane simbol tvrtke Boehringer Ingelheim).

SIFROL 2,1 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Tablete su bijele do gotovo bijele boje, ovalnog oblika, te imaju otisnutu oznaku (s jedne strane oznaku P4, a s druge strane simbol tvrtke Boehringer Ingelheim).

SIFROL 2,62 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Tablete su bijele do gotovo bijele boje, ovalnog oblika, te imaju otisnutu oznaku (s jedne strane oznaku P13, a s druge strane simbol tvrtke Boehringer Ingelheim).

SIFROL 3,15 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Tablete su bijele do gotovo bijele boje, ovalnog oblika, te imaju otisnutu oznaku (s jedne strane oznaku P5, a s druge strane simbol tvrtke Boehringer Ingelheim).

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

SIFROL je indiciran za liječenje znakova i simptoma idiopatske Parkinsonove bolesti u odraslih, u obliku monoterapije (bez levodope) ili u kombinaciji s levodopom, tj. tijekom trajanja bolesti, pa sve do uznapredovalih faza, kada učinak levodope jenjava ili postane nestalan te dolazi do fluktuacija u terapijskom učinku (učinak „kraja doze” ili „on-off” fluktuacije).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

SIFROL tablete s produljenim oslobađanjem su jednokratna dnevna oralna formulacija pramipeksola.

Početno liječenje

Dozu je potrebno postupno povećavati od početne doze od 0,26 mg baze (0,375 mg soli) dnevno, povećavajući svakih 5-7 dana. Pod pretpostavkom da bolesnici nemaju nepodnošljive nuspojave, dozu je potrebno titrirati do postizanja maksimalnog terapijskog učinka.

Postupak povećanja doze SIFROL tableta s produljenim oslobađanjem		
Tjedan	Dnevna doza (mg baze)	Dnevna doza (mg soli)
1	0,26	0,375
2	0,52	0,75
3	1,05	1,5

U slučaju potrebe za dodatnim povišenjem doze, dnevnu dozu je potrebno povisiti za 0,52 mg baze (0,75 mg soli) u tjednim intervalima, sve do maksimalne doze od 3,15 mg baze (4,5 mg soli) dnevno. Međutim, potrebno je napomenuti da se incidencija somnolencije povećava pri dozama višim od 1,05 mg baze (1,5 mg soli) dnevno (vidjeti dio 4.8).

Bolesnici koji već uzimaju SIFROL tablete mogu se prebaciti na SIFROL tablete s produljenim oslobađanjem tijekom noći, u jednakoj dnevnoj dozi. Nakon prijelaza na SIFROL tablete s produljenim oslobađanjem, doza se može podesiti prema terapijskom odgovoru bolesnika (vidjeti dio 5.1).

Terapija održavanja

Individualna doza pramipeksola mora biti u rasponu od 0,26 mg baze (0,375 mg soli) do maksimalno 3,15 mg baze (4,5 mg soli) dnevno. Pri povećavanju doze, u pivotalnim ispitivanjima, djelotvornost je primijećena počevši od dnevne doze od 1,05 mg baze (1,5 mg soli). Dodatno prilagođavanje doze potrebno je provesti prema kliničkom odgovoru i pojavi nuspojava. U kliničkim ispitivanjima je oko 5% bolesnika liječeno dozama nižim od 1,05 mg baze (1,5 mg soli). U uznapredovaloj Parkinsonovoj bolesti, doze pramipeksola veće od 1,05 mg baze (1,5 mg soli) dnevno mogu biti korisne kod bolesnika kojima se namjerava sniziti terapija levodopom. Preporučuje se smanjiti dozu levodope za vrijeme postupnog povećavanja doze SIFROLA, kao i za vrijeme terapije održavanja SIFROLOM, ovisno o reakcijama u pojedinim bolesnika (vidjeti dio 4.5).

Propuštena doza

Kada je unos doze propušten, potrebno je uzeti SIFROL tablete s produljenim oslobađanjem unutar 12 sati nakon propuštene doze. Ako je prošlo više od 12 sati, potrebno je preskočiti propuštenu dozu, a sljedeću dozu uzeti sljedeći dan prema uobičajenom rasporedu uzimanja.

Prekid liječenja

Nagli prekid liječenja dopaminergičkom terapijom može dovesti do razvoja malignog neuroleptičkog sindroma ili sindroma ustezanja od agonista dopamina. Potrebno je postupno smanjivati dozu pramipeksola za 0,52 mg baze (0,75 mg soli) dnevno, sve dok se dnevna doza ne snizi na 0,52 mg baze (0,75 mg soli). Nakon toga se doza smanjuje za 0,26 mg baze (0,375 mg soli) dnevno (vidjeti dio 4.4). Sindrom ustezanja od agonista dopamina može se pojaviti i tijekom postupnog smanjivanja doze pa može biti potrebno privremeno povećati dozu prije nego što se nastavi s postupnim snižavanjem doze (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

Eliminacija pramipeksola ovisi o bubrežnoj funkciji. Terapiju se preporučuje započeti prema sljedećoj shemi doza:

U bolesnika s klirensom kreatinina većim od 50 ml/min nije potrebno smanjivati dnevnu dozu ili učestalost doziranja.

Kod bolesnika s klirensom kreatinina između 30 i 50 ml/min, liječenje je potrebno započeti sa SIFROL 0,26 mg tabletama s produljenim oslobađanjem svaki drugi dan. Potrebno je oprez i potrebno je pažljivo ocijeniti terapijski odgovor i podnošljivost prije povišenja na dnevno doziranje nakon jednog tjedna. Ako je potrebno daljnje povišenje doze, doze je potrebno povećavati za 0,26 mg baze pramipeksola u tjednim intervalima do maksimalne doze od 1,57 mg baze pramipeksola (2,25 mg soli) dnevno.

Kod bolesnika s klirensom kreatinina manjim od 30 ml/min, ne preporučuje se liječenje SIFROL tabletama s produljenim oslobađanjem, s obzirom da nisu dostupni podaci za ovu skupinu bolesnika. Potrebno je razmotriti primjenu SIFROL tableta.

Ako se bubrežna funkcija smanji tijekom terapije održavanja, potrebno je slijediti gore navedene preporuke.

Oštećenje funkcije jetre

Prilagođavanje doze u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre vjerojatno nije potrebno jer se oko 90% apsorbirane djelatne tvari izlučuje putem bubrega. Međutim, potencijalni utjecaj insuficijencije jetre na farmakokinetiku SIFROLA nije istraživan.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost SIFROLA u djece u dobi do 18 godina nisu ustanovljene. Nema relevantne primjene SIFROL tableta s produljenim oslobađanjem u pedijatrijskoj populaciji za indikaciju Parkinsonove bolesti.

Način primjene

Tablete se gutaju cijele s vodom, te se ne smiju žvakati, dijeliti ili drobiti. Tablete se mogu uzimati sa ili bez hrane, te se uzimaju svaki dan, otprilike u isto vrijeme.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kada se SIFROL propisuje bolesnicima s Parkinsonovom bolešću koji imaju oštećenje bubrega, preporučuje se snižena doza u skladu s dijelom 4.2.

Halucinacije

Halucinacije su poznata nuspojava liječenja agonistima dopamina i levodopom. Potrebno je informirati bolesnike o mogućnosti pojave halucinacija (uglavnom vizualnih).

Diskinezija

Tijekom početne titracije SIFROLA kod uznapredovale Parkinsonove bolesti, može doći do diskinezije kod bolesnika liječenih kombinacijom pramipeksola i levodope. Ako do toga dođe, doza levodope se mora sniziti.

Distonija

Aksijalna distonija, uključujući antekolis, kamptokormiju i pleurotonus (Pisa sindrom), povremeno je zabilježena u bolesnika s Parkinsonovom bolešću nakon početka liječenja ili postupnog povećanja doze pramipeksola. Iako distonija može biti simptom Parkinsonove bolesti, simptomi u tih bolesnika poboljšali su se nakon smanjenja doze ili povlačenja pramipeksola. U slučaju pojave distonije potrebno je preispitati režim uzimanja dopaminergičkih lijekova i razmotriti prilagodbu doze pramipeksola.

Epizode iznenadnog usnivanja i somnolencija

Liječenje pramipeksolom se povezuje s pojavom somnolencije i epizodama iznenadnog usnivanja, pogotovo u bolesnika s Parkinsonovom bolešću. U manje čestim slučajevima zabilježena je pojava iznenadnog usnivanja tijekom dana, prilikom obavljanja svakodnevnih aktivnosti bez prethodnih svjesnih ili upozoravajućih znakova pospanosti. Bolesnici moraju biti informirani o tome, te ih se mora upozoriti na povećan oprez pri upravljanju vozilima ili strojevima tijekom liječenja SIFROLOM. Bolesnici koji su doživjeli somnolenciju i/ili epizodu iznenadnog usnivanja ne smiju upravljati motornim vozilima niti strojevima. Povrh toga, potrebno je razmisliti o sniženju doze ili prekidi liječenja. Zbog mogućih dodatnih učinaka, oprez je potreban u bolesnika koji uzimaju druge sedative ili alkohol u kombinaciji s pramipeksolom (vidjeti dijelove 4.5, 4.7 i 4.8).

Poremećaji kontrole nagona

Bolesnike je potrebno redovito pratiti radi mogućeg razvoja poremećaja kontrole nagona. Bolesnici i njihovi njegovatelji moraju biti svjesni simptoma poremećaja kontrole nagona uključujući patološko kockanje, pojačani libido, hiperseksualnost, kompulzivno trošenje ili kupovanje, prejedanje i kompulzivno jedenje koji se mogu javiti kod bolesnika liječenih dopaminskim agonistima, uključujući SIFROL. Ako se pojave takvi simptomi, potrebno je razmisliti o sniženju doze/postupnom ukidanju lijeka.

Manija i delirij

Bolesnike je potrebno redovito pratiti radi mogućnosti razvoja manije i delirija. Bolesnici i njihovi njegovatelji moraju biti svjesni mogućnosti pojave manije i delirija kod bolesnika koji se liječe pramipeksolom. Ako se pojave takvi simptomi, potrebno je razmisliti o sniženju doze/postupnom ukidanju lijeka.

Bolesnici s psihotičnim poremećajima

Bolesnike s psihotičnim poremećajima smije se liječiti agonistima dopamina samo ako je očekivana korist veća od rizika takvog liječenja. Potrebno je izbjevati istodobnu primjenu antipsihotičnih lijekova i pramipeksola (vidjeti dio 4.5).

Oftalmološki pregled

Preporučuje se oftalmološki pregled u redovitim intervalima ili ako se pojave poremećaji vida.

Teška kardiovaskularna bolest

Potreban je oprez u slučaju teške kardiovaskularne bolesti. Preporučuje se kontroliranje krvnog tlaka, posebno na početku liječenja, zbog općenitog rizika od posturalne hipotenzije povezane s dopaminergičkom terapijom.

Maligni neuroleptički sindrom

Simptomi koji upućuju na maligni neuroleptički sindrom zabilježeni su uz nagli prekid dopaminergičke terapije (vidjeti dio 4.2).

Sindrom ustezanja od agonista dopamina

Sindrom ustezanja od agonista dopamina (engl. dopamine agonist withdrawal syndrome, DAWS) bio je prijavljen uz primjenu agonista dopamina, uključujući pramipeksol (vidjeti dio 4.8). Za prekid liječenja u bolesnika s Parkinsonovom bolešću potrebno je postupno snižavati dozu pramipeksola (vidjeti dio 4.2). Ograničeni podaci upućuju na to da bolesnici s poremećajima kontrole nagona i bolesnici koji primaju visoku dnevnu dozu i/ili visoke kumulativne doze agonista dopamina mogu imati veći rizik od razvoja sindroma ustezanja od agonista dopamina. Simptomi ustezanja mogu uključivati apatiju, anksioznost, depresiju, umor, znojenje i bol te ne odgovaraju na levodopu. Prije postupnog sniženja doze i prekida primjene pramipeksola, bolesnike je potrebno upoznati s potencijalnim simptomima ustezanja. Bolesnike je potrebno pažljivo pratiti tijekom postupnog sniženja doze i prekida primjene. U slučaju teških i/ili ustrajnih simptoma ustezanja, može se razmotriti privremena ponovna primjena pramipeksola u najnižoj učinkovitoj dozi.

Ostaci u stolici

Neki su bolesnici prijavili pojavu ostataka u stolici koji bi mogli nalikovati čitavim SIFROL tabletama s produljenim oslobađanjem. Ukoliko bolesnici prijave takvo opažanje, liječnik mora ponovno procijeniti bolesnikov odgovor na terapiju.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Vežanje na proteine plazme

Pramipeksol se u vrlo maloj mjeri veže na proteine plazme (< 20%), te se malo biotransformira u ljudi. Stoga nisu vjerojatne interakcije s drugim lijekovima koji imaju utjecaj na vežanje za proteine plazme ili eliminaciju putem biotransformacije. Kako se antikolinergici uglavnom eliminiraju biotransformacijom, mogućnost pojave interakcije je ograničena, iako interakcija s antikolinergicima nije istraživana. Ne postoji farmakokinetička interakcija sa selegilinom i levodopom.

Inhibitori/kompetitori aktivnog bubrežnog puta eliminacije

Cimetidin je smanjio klirens pramipeksola u bubrežima za oko 34%, vjerojatno inhibicijom kationskog sekrecijskog transportnog sustava u bubrežnim tubulima. Stoga, lijekovi koji su inhibitori tog aktivnog bubrežnog puta eliminacije ili se tim putem odstranjuju, kao što su cimetidin, amantadin i meksiletin, zidovudin, cisplatin, kinin i prokainamid, mogu stupiti u interakciju s pramipeksolom, što može rezultirati smanjenim klirensom pramipeksola. Potrebno je razmotriti sniženje doze pramipeksola u slučaju istodobne primjene tih lijekova sa SIFROLOM.

Kombinacija s levodopom

Kada se SIFROL primjenjuje u kombinaciji s levodopom, preporučuje se sniziti dozu levodope, a dozu drugih antiparkinsonika održavati konstantnom, dok se povisuje doza SIFROLA.

Zbog mogućih dodatnih učinaka, oprez je potreban u bolesnika koji uzimaju druge sedative ili alkohol u kombinaciji s pramipeksolom (vidjeti dijelove 4.4, 4.7 i 4.8).

Antipsihotici

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu antipsihotičnih lijekova i pramipeksola (vidjeti dio 4.4), npr. ako se očekuju antagonistički učinci.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Učinak na trudnoću i dojenje nije istraživao kod ljudi. Pramipeksol nije bio teratogen u štakora i zečeva, ali je bio embriotoksičan u štakora pri dozama toksičnima za ženku (vidjeti dio 5.3). SIFROL se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako je nužno potreban, tj. ako očekivana korist opravdava potencijalni rizik za fetus.

Dojenje

Budući da liječenje pramipeksolom inhibira sekreciju prolaktina u ljudi, očekuje se inhibicija laktacije. Izlučivanje pramipeksola u majčino mlijeko nije ispitivano. U štakorica, koncentracija radioaktivnosti povezane s djelatnom tvari bila je veća u mlijeku nego u plazmi. U nedostatku podataka za ljude, SIFROL se ne smije primjenjivati tijekom dojenja. Međutim, ako je njegova primjena neizbježna, potrebno je prestati s dojenjem.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja o učinku na plodnost kod ljudi. U ispitivanjima na životinjama, pramipeksol je utjecao na estralne cikluse i smanjio je plodnost ženki, kao što se očekivalo za dopaminske agoniste. Međutim, ova ispitivanja nisu ukazala na izravne ili neizravne štetne učinke s obzirom na mušku plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

SIFROL može značajno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Može doći do pojave halucinacija ili somnolencije.

Bolesnike koji su tijekom liječenja SIFROLOM imali somnolenciju i/ili epizode iznenadnog usnivanja mora se obavijestiti da se suzdrže od upravljanja vozilima ili uključivanja u aktivnosti gdje bi njihova smanjena pozornost mogla njih ili druge dovesti u rizik od ozbiljne ozljede ili smrti (npr. upravljanje strojevima), sve dok takve opetovane epizode i somnolencija ne prestanu (vidjeti također dijelove 4.4, 4.5 i 4.8).

4.8 Nuspojave

Na temelju analize zbirnih podataka iz placebom kontroliranih ispitivanja, koja su obuhvatila ukupno 1778 bolesnika s Parkinsonovom bolešću na pramipeksolu i 1297 bolesnika na placebo, nuspojave su se često prijavljivale za obje skupine. Ukupno 67% bolesnika na pramipeksolu i 54% bolesnika na placebo prijavilo je najmanje jednu nuspojavu.

Većina nuspojava obično nastane u početku liječenja i većina ih se uglavnom povuče čak i ako se nastavi liječenje.

U klasifikaciji prema organskim sustavima, nuspojave su navedene prema učestalosti (broj bolesnika kod kojih se očekuje nuspojava), uz uporabu sljedećih kategorija: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$) i

< 1/10); manje često ($\geq 1/1000$ i < 1/100); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i < 1/1000); vrlo rijetko (< 1/10 000); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Najčešće ($\geq 5\%$) prijavljene nuspojave u bolesnika s Parkinsonovom bolešću, češće kod liječenja pramipeksolom nego placebo, bile su mučnina, diskinezija, hipotenzija, omaglica, somnolencija, nesаница, konstipacija, halucinacija, glavobolja i umor. Incidencija somnolencije povećava se pri dozama višim od 1,5 mg soli pramipeksola dnevno (vidjeti dio 4.2). Češća nuspojava u kombinaciji s levodopom bila je diskinezija. Hipotenzija se može pojaviti na početku liječenja, naročito ako se pramipeksol prebrzo titrira.

Organski sustav	Vrlo često ($\geq 1/10$)	Često ($\geq 1/100$ i < 1/10)	Manje često ($\geq 1/1000$ i < 1/100)	Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i < 1/1000)	Nepoznato
Infekcije i infestacije			upala pluća		
Endokrini poremećaji			neodgovarajuće izlučivanje antidiuretskog hormona ¹		
Psihijatrijski poremećaji		nesanica halucinacije abnormalni snovi smetenost bihevioralni simptomi poremećaja kontrole nagona i kompulzija	kompulzivno kupovanje patološko kockanje nemir hiperseksualnost sumanutost poremećaj libida paranoja delirij prejedanje ¹ hiperfagija ¹	manija	
Poremećaji živčanog sustava	somnolencija omaglica diskinezija	glavobolja	epizode iznenadnog usnivanja amnezija hiperkinezija sinkopa		
Poremećaji oka		oštećenje vida uključujući diplopiju zamućeni vid smanjena oštrina vida			
Srčani poremećaji			zatajenje srca ¹		
Krvožilni poremećaji		hipotenzija			
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja			dispneja štucavica		
Poremećaji probavnog sustava	mučnina	konstipacija povraćanje			
Poremećaji kože i			preosjetljivost pruritus osip		

potkožnog tkiva					
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki				spontana erekcija penisa	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		umor periferni edem			sindrom ustezanja agonista dopamina uključujući apatiju, anksioznost, depresiju, umor, znojenje i bol
Pretrage		smanjenje težine uključujući smanjeni apetit	povećanje težine		

¹ Ova je nuspojava primijećena u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet. Sa sigurnošću od 95%, kategorija učestalosti nije veća od "manje često", ali može biti niža. Precizna procjena učestalosti nije moguća, s obzirom na to da se nuspojava nije pojavila u bazi podataka kliničkog ispitivanja u 2762 bolesnika s Parkinsonovom bolešću liječenih pramipeksolom.

Opis odabranih nuspojava

Somnolencija

Pramipeksol je često povezan sa somnolencijom te se manje često povezuje s pojavom prekomjerne dnevne somnolencije i epizodama iznenadnog usnivanja (vidjeti također dio 4.4).

Poremećaji libida

Pramipeksol se manje često povezuje s poremećajima libida (pojačan ili smanjen).

Poremećaji kontrole nagona

Patološko kockanje, pojačani libido, hiperseksualnost, kompulzivno trošenje ili kupovanje, prejedanje i kompulzivno jedenje se mogu pojaviti kod bolesnika koji se liječe agonistima dopamina, uključujući SIFROL (vidjeti dio 4.4).

U presječnom, retrospektivnom, probirnom i ispitivanju parova, koje je uključivalo 3090 bolesnika s Parkinsonovom bolešću, 13,6% svih bolesnika koji su primali dopaminergičko ili nedopaminergičko liječenje imalo je simptome poremećaja kontrole nagona tijekom proteklih šest mjeseci. Primijećene manifestacije uključivale su patološko kockanje, kompulzivnu kupovinu, prejedanje i kompulzivno seksualno ponašanje (hiperseksualnost). Mogući neovisni rizični faktori za poremećaje kontrole nagona uključivali su dopaminergička liječenja i veće doze dopaminergičkog liječenja, mlađu dob (≤ 65 godina), status samca i samoprijavljenu obiteljsku anamnezu pojave kockanja.

Sindrom ustezanja od agonista dopamina

Nemotoričke nuspojave mogu nastati kad se snižava doza ili prekida primjena agonista dopamina, uključujući pramipeksol. Simptomi uključuju apatiju, anksioznost, depresiju, umor, znojenje i bol (vidjeti dio 4.4).

Zatajenje srca

U kliničkim ispitivanjima i tijekom razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeno je zatajenje srca kod bolesnika na pramipeksolu. U farmakoepidemiološkom ispitivanju, primjena pramipeksola

bila je povezana s povećanim rizikom od zatajenja srca u usporedbi s neprimjenom pramipeksola (primijećeni omjer rizika 1,86; 95% CI; 1,21-2,85).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nema kliničkog iskustva snažnog predoziranja. Očekivane nuspojave bi bile one povezane s farmakodinamičkim profilom agonista dopamina, uključujući mučninu, povraćanje, hiperkineziju, halucinacije, agitaciju i hipotenziju. Nema uspostavljenog antidota za predoziranje agonistom dopamina. Ukoliko su prisutni znakovi stimulacije središnjeg živčanog sustava, može biti indicirana primjena neuroleptika. Zbrinjavanje predoziranja može zahtijevati opće suportivne mjere, zajedno s lavažom želuca, primjenom intravenskih tekućina, aktivnog ugljena te praćenjem elektrokardiograma.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antiparkinsonici, agonisti dopamina, ATK oznaka: N04BC05.

Mehanizam djelovanja

Pramipeksol je agonist dopamina koji se s visokom selektivnošću i specifičnošću veže za D2 podskupinu dopaminskih receptora od kojih poseban afinitet pokazuje za D3 receptore i ima potpuno intrinzičko djelovanje.

Pramipeksol reducira parkinsonske motorne deficite, stimulirajući dopaminske receptore u strijatumu. Ispitivanja na životinjama su pokazala da pramipeksol inhibira sintezu dopamina, njegovo oslobađanje i pretvorbu.

Farmakodinamički učinci

U zdravih dobrovoljaca primijećeno je o dozi ovisno smanjenje razine prolaktina. U kliničkom ispitivanju u zdravih dobrovoljaca, gdje su SIFROL tablete s produljenim oslobađanjem brže titrirane (svaka 3 dana) nego što je preporučeno do 3,15 mg baze pramipeksola (4,5 mg soli) dnevno, primijećeni su porast krvnog tlaka i srčane frekvencije. Takav učinak nije primijećen u ispitivanjima s bolesnicima.

Klinička djelotvornost i sigurnost u Parkinsonovoj bolesti

U bolesnika, pramipeksol ublažava znakove i simptome idiopatske Parkinsonove bolesti. Placebom kontrolirana klinička ispitivanja uključila su oko 1800 bolesnika sa stadijem I-V po Hoehnu i Yahru liječenih pramipeksolom. Njih oko 1000 bili su u uznapredovalim stadijima bolesti, istovremeno su dobivali terapiju levodopom, te su imali motoričke komplikacije.

U ranoj i uznapredovalo Parkinsonovoj bolesti, djelotvornost pramipeksola u kontroliranim kliničkim ispitivanjima bila je održana približno šest mjeseci. U otvorenim produžecima ispitivanja u trajanju preko tri godine, nije bilo znakova smanjenja djelotvornosti.

U kontroliranom, dvostruko slijepom, kliničkom ispitivanju u trajanju od 2 godine, početno liječenje pramipeksolom je značajno odgodilo pojavu motoričkih komplikacija te smanjilo njihovu pojavnost u usporedbi s početnim liječenjem levodopom. Ta odgoda pojave motoričkih komplikacija uslijed primjene pramipeksola mora se izbalansirati s većim poboljšanjem motoričke funkcije u primjeni levodope (mjereno prosječnom promjenom u UPDRS-zbroju). Ukupna incidencija halucinacija i somnolencije bila je općenito veća tijekom faze povećanja doze u grupi bolesnika liječenih

pramipeksolom. Međutim, tijekom faze održavanja doze, nije bilo značajnih razlika. O svemu navedenom treba voditi računa kada se započinje liječenje pramipeksolom u bolesnika s Parkinsonovom bolešću.

Sigurnost i djelotvornost SIFROL tableta s produljenim oslobađanjem u liječenju Parkinsonove bolesti bile su ocjenjene u multinacionalnom, razvojnom programu lijeka, koji se sastojao od tri randomizirana, kontrolirana ispitivanja. Dva ispitivanja su bila provedena na bolesnicima s ranim stadijem Parkinsonove bolesti, a jedno ispitivanje je bilo provedeno na bolesnicima s uznapredovalom Parkinsonovom bolešću.

Superiornost SIFROL tableta s produljenim oslobađanjem u odnosu na placebo bila je dokazana nakon 18 tjedana liječenja kako u primarnim (rezultat prema UPDRS - dijelovima II+III) tako i u ključnim sekundarnim (stopa odgovora prema CGI-I i PGI-I) mjerama ishoda za djelotvornost u dvostruko-slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju koje je uključivalo ukupno 539 bolesnika s ranim stadijem Parkinsonove bolesti. Održanost djelotvornosti pokazana je u bolesnika liječenim tijekom 33 tjedna. SIFROL tablete s produljenim oslobađanjem nisu bile inferiorne pramipeksol tabletama s trenutnim oslobađanjem, kako je bilo ocjenjeno prema ljestvici UPDRS - dijelovima II+III u 33. tjednu.

U dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju, koje je uključivalo ukupno 517 bolesnika s uznapredovalom Parkinsonovom bolešću koji su bili na istovremenoj terapiji levodopom, pokazana je superiornost SIFROL tableta s produljenim oslobađanjem u odnosu na placebo nakon 18 tjedana liječenja kako za primarne (rezultat prema UPDRS - dijelovi II+III) tako i za ključne sekundarne (*off-time*) mjere ishoda za djelotvornost.

Djelotvornost i podnošljivost prijelaza s posljednje večernje doze SIFROL tableta na SIFROL tablete s produljenim oslobađanjem odmah iduće jutro, uz jednaku dnevnu dozu, bile su ocjenjene u dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju u bolesnika u ranom stadiju Parkinsonove bolesti.

Djelotvornost je bila održana kod 87 od 103 bolesnika koji su prešli na SIFROL tablete s produljenim oslobađanjem. Od ovih 87 bolesnika, 82,8% nije promijenilo dozu, 13,8% je povećalo, a 3,4% smanjilo svoju dozu.

Kod polovine od 16 bolesnika koji nisu udovoljili kriteriju za održavanje djelotvornosti prema rezultatu na UPDRS ljestvici, dijelovima II+III, promjena u odnosu na početnu vrijednost nije bila smatrana klinički značajnom.

Samo je jedan bolesnik koji je prešao na SIFROL tablete s produljenim oslobađanjem, imao nuspojavu povezanu s lijekom koja je dovela do prekida terapije.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka SIFROL u svim podskupinama pedijatrijske populacije s Parkinsonovom bolešću (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Pramipeksol se potpuno apsorbira nakon peroralne primjene. Apsolutna bioraspoloživost je veća od 90%.

U ispitivanju faze I, u kojem su bile ocjenjivane pramipeksol tablete s trenutnim oslobađanjem i pramipeksol tablete s produljenim oslobađanjem natašte, minimalne i vršne koncentracije u plazmi (C_{min} , C_{max}) i izloženost (AUC) jednakoj dnevnoj dozi SIFROL tableta s produljenim oslobađanjem, primjenjivanih jedanput dnevno i SIFROL tableta primjenjivanih tri puta dnevno, bile su jednake.

Jednokratna dnevna primjena SIFROL tableta s produljenim oslobađanjem rjeđe izaziva fluktuacije u koncentracijama pramipeksola u plazmi tijekom 24 sata u usporedbi s trokratnom dnevnom primjenom pramipeksol tableta s trenutnim oslobađanjem.

Maksimalne koncentracije u plazmi se javljaju oko 6 sati nakon primjene SIFROL tableta s produljenim oslobađanjem jedanput dnevno. Stanje dinamičke ravnoteže izloženosti se postiže najkasnije nakon 5 dana neprekidnog doziranja.

Istovremena primjena s hranom općenito ne utječe na bioraspoloživost pramipeksola. Unos obroka s visokim udjelom masnoća potaknuo je porast vršne koncentracije (C_{max}) od oko 24% nakon jednokratne primjene i oko 20% nakon primjena višestrukih doza te odgodu od oko 2 sata u postizanju vršne koncentracije kod zdravih dobrovoljaca. Ukupna izloženost (AUC) nije bila pogođena istovremenim unosom hrane. Porast u C_{max} se ne smatra klinički značajnim. U ispitivanjima faze III, koja su utvrđivala sigurnost i djelotvornost SIFROL tableta s produljenim oslobađanjem, bolesnici su bili upućeni na uzimanje lijeka iz ispitivanja, bez obzira na unos hrane.

Dok tjelesna težina nema utjecaj na AUC, pronađeno je da ima utjecaj na volumen distribucije i stoga na vršne koncentracije u plazmi C_{max} . Smanjena tjelesna težina za 30 kg rezultira porastom C_{max} od 45%. Međutim, u ispitivanjima faze III u bolesnika s Parkinsonovom bolešću nije pronađen klinički značajan utjecaj tjelesne težine na terapijski učinak i podnošljivost SIFROL tableta s produljenim oslobađanjem.

Pramipeksol pokazuje linearnu kinetiku i malu varijaciju u plazmatskim razinama između bolesnika.

Distribucija

U ljudi, vezanje pramipeksola na proteine plazme je vrlo nisko (< 20%), a volumen distribucije je vrlo velik (400 l). Primijećene su visoke koncentracije u moždanom tkivu štakora (oko 8 puta veće od plazmatskih).

Biotransformacija

Pramipeksol se u ljudi metabolizira u maloj količini.

Eliminacija

Bubrežna ekskrecija nepromijenjenog pramipeksola je glavni put eliminacije. Oko 90% doze označene radioaktivnim ugljikom ^{14}C izlučuje se putem bubrega, dok se manje od 2% nalazi u fecesu. Ukupni klirens pramipeksola iznosi oko 500 ml/min, a renalni klirens je oko 400 ml/min. Poluvrijeme eliminacije ($t_{1/2}$) varira od 8 sati kod mladih sve do 12 sati kod starijih osoba.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza pokazala su da pramipeksol dovodi do funkcionalnih učinaka uglavnom putem djelovanja na središnji živčani sustav i ženski reproduktivni sustav, vjerojatno kao rezultat povećanog farmakodinamičkog učinka pramipeksola.

Smanjenja dijastoličkog i sistoličkog tlaka i broja otkucaja srca uočena su kod patuljastih svinja, a sklonost ka hipotenzivnom učinku zamijećena je kod majmuna.

Potencijalni učinci pramipeksola na reproduktivnu funkciju istraživani su na štakorima i zečevima. Pramipeksol nije bio teratogen kod štakora i zečeva, ali je bio embriotoksičan u štakora primijenjen u dozama toksičnima za ženku. Zbog selekcije životinjskih vrsta i ograničenih istraživanih parametara, štetni učinci pramipeksola na trudnoću i mušku plodnost još nisu u potpunosti razjašnjeni.

Odgođeni spolni razvoj (tj. prepucijsko odvajanje i vaginalno otvaranje) primijećen je na štakorima. Nije poznat značaj za ljude.

Pramipeksol nije bio genotoksičan. U ispitivanju karcinogenosti, muški štakori su razvili hiperplaziju i adenome Leydigovih stanica, što se objašnjava inhibirajućim učinkom pramipeksola na prolaktin. Ovo otkriće nije klinički značajno za ljude. Isto ispitivanje je također pokazalo da je u dozama od 2 mg/kg (soli) i višim, pramipeksol bio povezan s retinalnom degeneracijom u albino štakora. To otkriće nije primijećeno u pigmentiranih štakora, niti u ispitivanjima karcinogenosti 2-godišnjih albino miševa ili u drugim ispitivanim vrstama.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

hipromeloza 2208
kukuruzni škrob
karbomer 941
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.
Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

OPA/aluminij/PVC-aluminijski blisteri.
Svaki blister sadrži 10 tableta s produljenim oslobađanjem.
Kutije sadrže 1, 3 ili 10 blistera (10, 30, ili 100 tableta s produljenim oslobađanjem).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

SIFROL 0,26 mg tablete s produljenim oslobađanjem
EU/1/97/050/013-015

SIFROL 0,52 mg tablete s produljenim oslobađanjem
EU/1/97/050/016-018

SIFROL 1,05 mg tablete s produljenim oslobađanjem
EU/1/97/050/019-021

SIFROL 1,57 mg tablete s produljenim oslobađanjem
EU/1/97/050/028-030

SIFROL 2,1 mg tablete s produljenim oslobađanjem
EU/1/97/050/022-024

SIFROL 2,62 mg tablete s produljenim oslobađanjem
EU/1/97/050/031-033

SIFROL 3,15 mg tablete s produljenim oslobađanjem
EU/1/97/050/025-027

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 14. listopada 1997.

Datum posljednje obnove odobrenja: 14. listopada 2007.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 – 61
59320 Ennigerloh
Njemačka

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Preklopiva kutija

1. NAZIV LIJEKA

SIFROL 0,088 mg tablete
pramipeksol

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 0,125 mg pramipeksoldiklorid hidrata što odgovara 0,088 mg pramipeksola.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 tableta
100 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

SIFROL 0,088 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blister

1. NAZIV LIJEKA

SIFROL 0,088 mg tablete
pramipeksol

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim (logo)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Preklopiva kutija

1. NAZIV LIJEKA

SIFROL 0,18 mg tablete
pramipeksol

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 0,25 mg pramipeksoldiklorid hidrata što odgovara 0,18 mg pramipeksola.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 tableta
100 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

SIFROL 0,18 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blister

1. NAZIV LIJEKA

SIFROL 0,18 mg tablete
pramipeksol

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim (logo)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Preklopiva kutija

1. NAZIV LIJEKA

SIFROL 0,35 mg tablete
pramipeksol

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 0,5 mg pramipeksoldiklorid hidrata što odgovara 0,35 mg pramipeksola.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 tableta
100 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

SIFROL 0,35 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blister

1. NAZIV LIJEKA

SIFROL 0,35 mg tablete
pramipeksol

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim (logo)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Preklopiva kutija

1. NAZIV LIJEKA

SIFROL 0,7 mg tablete
pramipeksol

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 1,0 mg pramipeksoldiklorid hidrata što odgovara 0,7 mg pramipeksola.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 tableta
100 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

SIFROL 0,7 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blister

1. NAZIV LIJEKA

SIFROL 0,7 mg tablete
pramipeksol

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim (logo)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Preklopiva kutija

1. NAZIV LIJEKA

SIFROL 0,26 mg tablete s produljenim oslobađanjem
pramipeksol

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 0,375 mg pramipeksoldiklorid hidrata što odgovara 0,26 mg pramipeksola.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

10 tableta s produljenim oslobađanjem
30 tableta s produljenim oslobađanjem
100 tableta s produljenim oslobađanjem

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.
Primjena jednom dnevno.
Progutati cijelu tabletu, ne žvakati, dijeliti ili drobiti.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/97/050/013 [10 tableta s produljenim oslobađanjem]
EU/1/97/050/014 [30 tableta s produljenim oslobađanjem]
EU/1/97/050/015 [100 tableta s produljenim oslobađanjem]

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

SIFROL 0,26 mg tablete s produljenim oslobađanjem

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blister

1. NAZIV LIJEKA

SIFROL 0,26 mg tablete s produljenim oslobađanjem
pramipeksol

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim (logo)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Preklopiva kutija

1. NAZIV LIJEKA

SIFROL 0,52 mg tablete s produljenim oslobađanjem
pramipeksol

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 0,75 mg pramipeksoldiklorid hidrata što odgovara 0,52 mg pramipeksola.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

10 tableta s produljenim oslobađanjem
30 tableta s produljenim oslobađanjem
100 tableta s produljenim oslobađanjem

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.
Primjena jednom dnevno.
Progutati cijelu tabletu, ne žvakati, dijeliti ili drobiti.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/97/050/016 [10 tableta s produljenim oslobađanjem]
EU/1/97/050/017 [30 tableta s produljenim oslobađanjem]
EU/1/97/050/018 [100 tableta s produljenim oslobađanjem]

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

SIFROL 0,52 mg tablete s produljenim oslobađanjem

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blister

1. NAZIV LIJEKA

SIFROL 0,52 mg tablete s produljenim oslobađanjem
pramipeksol

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim (logo)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Preklopiva kutija

1. NAZIV LIJEKA

SIFROL 1,05 mg tablete s produljenim oslobađanjem
pramipeksol

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 1,5 mg pramipeksoldiklorid hidrata što odgovara 1,05 mg pramipeksola.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

10 tableta s produljenim oslobađanjem
30 tableta s produljenim oslobađanjem
100 tableta s produljenim oslobađanjem

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.
Primjena jednom dnevno.
Progutati cijelu tabletu, ne žvakati, dijeliti ili drobiti.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/97/050/019 [10 tableta s produljenim oslobađanjem]
EU/1/97/050/020 [30 tableta s produljenim oslobađanjem]
EU/1/97/050/021 [100 tableta s produljenim oslobađanjem]

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

SIFROL 1,05 mg tablete s produljenim oslobađanjem

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blister

1. NAZIV LIJEKA

SIFROL 1,05 mg tablete s produljenim oslobađanjem
pramipeksol

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim (logo)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Preklopiva kutija

1. NAZIV LIJEKA

SIFROL 1,57 mg tablete s produljenim oslobađanjem
pramipeksol

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 2,25 mg pramipeksoldiklorid hidrata što odgovara 1,57 mg pramipeksola.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

10 tableta s produljenim oslobađanjem
30 tableta s produljenim oslobađanjem
100 tableta s produljenim oslobađanjem

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu krou usta.
Primjena jednom dnevno.
Progutati cijelu tabletu, ne žvakati, dijeliti ili drobiti.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/97/050/028 [10 tableta s produljenim oslobađanjem]
EU/1/97/050/029 [30 tableta s produljenim oslobađanjem]
EU/1/97/050/030 [100 tableta s produljenim oslobađanjem]

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

SIFROL 1,57 mg tablete s produljenim oslobađanjem

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blister

1. NAZIV LIJEKA

SIFROL 1,57 mg tablete s produljenim oslobađanjem
pramipeksol

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim (logo)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Preklopiva kutija

1. NAZIV LIJEKA

SIFROL 2,1 mg tablete s produljenim oslobađanjem
pramipeksol

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 3 mg pramipeksoldiklorid hidrata što odgovara 2,1 mg pramipeksola.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

10 tableta s produljenim oslobađanjem
30 tableta s produljenim oslobađanjem
100 tableta s produljenim oslobađanjem

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.
Primjena jednom dnevno.
Progutati cijelu tabletu, ne žvakati, dijeliti ili drobiti.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/97/050/022 [10 tableta s produljenim oslobađanjem]
EU/1/97/050/023 [30 tableta s produljenim oslobađanjem]
EU/1/97/050/024 [100 tableta s produljenim oslobađanjem]

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

SIFROL 2,1 mg tablete s produljenim oslobađanjem

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blister

1. NAZIV LIJEKA

SIFROL 2,1 mg tablete s produljenim oslobađanjem
pramipeksol

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim (logo)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Preklopiva kutija

1. NAZIV LIJEKA

SIFROL 2,62 mg tablete s produljenim oslobađanjem
pramipeksol

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 3,75 mg pramipeksoldiklorid hidrata što odgovara 2,62 mg pramipeksola.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

10 tableta s produljenim oslobađanjem
30 tableta s produljenim oslobađanjem
100 tableta s produljenim oslobađanjem

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.
Primjena jednom dnevno.
Progutati cijelu tabletu, ne žvakati, dijeliti ili drobiti.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/97/050/031 [10 tableta s produljenim oslobađanjem]
EU/1/97/050/032 [30 tableta s produljenim oslobađanjem]
EU/1/97/050/033 [100 tableta s produljenim oslobađanjem]

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

SIFROL 2,62 mg tablete s produljenim oslobađanjem

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blister

1. NAZIV LIJEKA

SIFROL 2,62 mg tablete s produljenim oslobađanjem
pramipeksol

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim (logo)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Preklopiva kutija

1. NAZIV LIJEKA

SIFROL 3,15 mg tablete s produljenim oslobađanjem
pramipeksol

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 4,5 mg pramipeksolidiklorid hidrata što odgovara 3,15 mg pramipeksola.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

10 tableta s produljenim oslobađanjem
30 tableta s produljenim oslobađanjem
100 tableta s produljenim oslobađanjem

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.
Primjena jednom dnevno.
Progutati cijelu tabletu, ne žvakati, dijeliti ili drobiti.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/97/050/025 [10 tableta s produljenim oslobađanjem]
EU/1/97/050/026 [30 tableta s produljenim oslobađanjem]
EU/1/97/050/027 [100 tableta s produljenim oslobađanjem]

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

SIFROL 3,15 mg tablete s produljenim oslobađanjem

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blister

1. NAZIV LIJEKA

SIFROL 3,15 mg tablete s produljenim oslobađanjem
pramipeksol

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim (logo)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

SIFROL 0,088 mg tablete
SIFROL 0,18 mg tablete
SIFROL 0,35 mg tablete
SIFROL 0,7 mg tablete
pramipeksol

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je SIFROL i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati SIFROL
3. Kako uzimati SIFROL
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati SIFROL
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je SIFROL i za što se koristi

SIFROL sadrži djelatnu tvar pramipeksol i pripada skupini lijekova poznatih kao agonisti dopamina koji stimuliraju dopaminske receptore u mozgu. Stimulacija dopaminskih receptora pokreće živčane impulse u mozgu koji pomažu u kontroli pokreta tijela.

SIFROL se primjenjuje u:

- liječenju simptoma primarne Parkinsonove bolesti kod odraslih. Može se primjenjivati sam ili u kombinaciji s levodopom (drugi lijek protiv Parkinsonove bolesti).
- liječenju simptoma umjerenog do teškog primarnog sindroma nemirnih nogu kod odraslih.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati SIFROL

Nemojte uzimati SIFROL

- ako ste alergični na pramipeksol ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete SIFROL. Obavijestite liječnika ako imate (ili ste imali) ili razvijete medicinska stanja ili simptome, osobito bilo koji od sljedećih:

- Bolest bubrega.
- Halucinacije (vidite, čujete ili osjećate stvari koje nisu prisutne). Većina halucinacija su vidne.
- Diskinezija (npr. abnormalni, nekontrolirani pokreti udova). Ako imate uznapredovalu Parkinsonovu bolest te također uzimate levodopu, može doći do razvoja diskinezije tijekom povećavanja doze SIFROLA.
- Distonija (nemogućnost držanja tijela i vrata ravno i uspravno (aksijalna distonija)). Konkretno, možete doživjeti savijanje glave i vrata prema naprijed (koje se naziva i antekolis), savijanje donjeg dijela leđa prema naprijed (što se naziva i kamptokormija) ili bočno savijanje leđa (što se naziva i pleurotonus ili Pisa sindrom).
- Pospanost i epizode iznenadnog usnivanja.
- Psihoza (npr. usporedivo sa simptomima shizofrenije).

- Oštećenje vida. Potreban je redovit pregled očiju tijekom liječenja SIFROLOM.
- Teška bolest srca ili krvnih žila. Potrebno je redovito kontrolirati krvni tlak, osobito na početku liječenja u svrhu izbjegavanja posturalne hipotenzije (pad krvnog tlaka prilikom ustajanja).
- Augmentacija u sindromu nemirnih nogu. Ako osjetite da simptomi počinju ranije uvečer nego obično (ili čak poslijepodne), da su intenzivniji ili uključuju veće dijelove zahvaćenih udova ili uključuju druge udove. Liječnik Vam može smanjiti dozu ili prekinuti liječenje.

Obavijestite liječnika ako Vi ili Vaša obitelj/njegovatelj(ica) primijetite da razvijate snažne potrebe ili žudnje za ponašanjem koje je za Vas neuobičajeno te se ne možete oduprijeti nagonu, porivu ili iskušenju da vršite određene aktivnosti koje bi mogle naškoditi Vama ili drugima. Oni se nazivaju poremećajima kontrole nagona te mogu uključivati ponašanja kao što je ovisničko kockanje, prekomjerno jedenje ili trošenje, abnormalno velik spolni nagon ili učestalo razmišljanje s povećanom količinom seksualnih maštarija ili osjećaja. Liječnik će možda morati prilagoditi ili ukinuti Vašu dozu.

Obavijestite liječnika ako Vi ili Vaša obitelj/njegovatelj(ica) primijetite razvoj manije (uznemirenost, osjećaj ushita ili pretjeranog uzbuđenja) ili delirija (smanjena svjesnost, smetenost ili gubitak osjećaja za stvarnost). Liječnik će možda morati prilagoditi ili ukinuti Vašu dozu.

Obavijestite svog liječnika ako osjetite simptome poput depresije, apatije, tjeskobe, umora, znojenja ili boli nakon prestanka liječenja ili sniženja doze SIFROLA. Ako tegobe uporno traju dulje od nekoliko tjedana, liječnik će Vam možda trebati prilagoditi liječenje.

Obavijestite svog liječnika ako razvijate nemogućnost držanja tijela i vrata ravno i uspravno (aksijalna distonija). U tom slučaju, Vaš liječnik će Vam možda prilagoditi ili promijeniti lijekove.

Djeca i adolescenti

SIFROL se ne preporučuje za primjenu kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i SIFROL

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To uključuje i lijekove, biljne pripravke, zdravu hranu ili dodatke prehrani koje ste nabavili bez recepta.

Potrebno je izbjegavati istovremenu primjenu SIFROLA i antipsihotičnih lijekova.

Budite na oprezu ako uzimate sljedeće lijekove:

- cimetidin (za liječenje prekomjernog stvaranja želučane kiseline i želučanih ulkusa)
- amantadin (koji se može primjenjivati u liječenju Parkinsonove bolesti)
- meksiletin (za liječenje nepravilnih otkucaja srca, stanja koje se naziva ventrikularna aritmija)
- zidovudin (koji se može primjenjivati u liječenju stečenog sindroma imunodeficijencije (SIDA), bolesti imunološkog sustava ljudi)
- cisplatin (za liječenje raznih vrsta raka)
- kinin (koji se može primjenjivati u prevenciji bolnih grčeva nogu tijekom noći i za liječenje tipa malarije poznatog kao *falciparum malaria* (maligna malarija))
- prokainamid (za liječenje nepravilnih otkucaja srca).

Ako uzimate levodopu, preporučuje se snižavanje doze levodope pri započinjanju liječenja SIFROLOM.

Budite oprezni ako primjenjujete lijekove za smirenje (imaju sedativni učinak) ili ako konzumirate alkohol. U spomenutim slučajevima, SIFROL može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima.

SIFROL s hranom, pićem i alkoholom

Potreban je oprez prilikom konzumacije alkohola tijekom liječenja SIFROLOM.

SIFROL se može uzimati sa ili bez hrane.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Liječnik će s Vama razmotriti je li potreban nastavak liječenja SIFROLOM.

Učinak SIFROLA na nerođeno dijete nije poznat. Stoga, nemojte uzimati SIFROL tijekom trudnoće, osim ako Vam to ne preporuči liječnik.

SIFROL se ne smije primjenjivati tijekom dojenja. SIFROL može smanjiti stvaranje majčinog mlijeka. Također može proći u majčino mlijeko i doći do Vašeg djeteta. Ako je primjena SIFROLA neizbježna, potrebno je prekinuti dojenje.

Posavjetujte se s liječnikom ili ljekarnikom prije uzimanja svakog lijeka.

Upravljanje vozilima i strojevima

SIFROL može izazvati halucinacije (možete vidjeti, čuti ili osjećati stvari koje nisu prisutne). Ukoliko se to dogodi, nemojte upravljati vozilima ili strojevima.

SIFROL je povezan s pospanošću i epizodama iznenadnog usnivanja, osobito kod bolesnika s Parkinsonovom bolešću. Ako primijetite takve nuspojave, ne smijete upravljati vozilima ili strojevima. Ukoliko dođe do takve pojave, potrebno je obavijestiti liječnika.

3. Kako uzimati SIFROL

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni. Liječnik će Vas posavjetovati o ispravnom doziranju.

Možete uzimati SIFROL sa ili bez hrane. Progutajte tablete s vodom.

Parkinsonova bolest

Dnevna doza se uzima podijeljena u 3 jednake doze.

Tijekom prvog tjedna, uobičajena doza je 1 tableta SIFROLA 0,088 mg tri puta dnevno (što odgovara 0,264 mg dnevno):

	1. tjedan
Broj tableta	1 tableta SIFROLA 0,088 mg tri puta dnevno
Ukupna dnevna doza (mg)	0,264

Ova se doza povisuje svakih 5-7 dana prema uputi liječnika sve dok se Vaši simptomi ne stave pod kontrolu (doza održavanja).

	2. tjedan	3. tjedan
Broj tableta	1 tableta SIFROLA 0,18 mg tri puta dnevno ILI 2 tablete SIFROLA 0,088 mg tri puta dnevno	1 tableta SIFROLA 0,35 mg tri puta dnevno ILI 2 tablete SIFROLA 0,18 mg tri puta dnevno
Ukupna dnevna doza (mg)	0,54	1,1

Uobičajena doza održavanja je 1,1 mg dnevno. Međutim, možda će biti potrebno čak i daljnje povećanje doze. Ako je potrebno, liječnik će povećati dozu tableta do maksimalno 3,3 mg pramipeksola dnevno. Također je moguća niža doza održavanja odnosno tri SIFROL 0,088 mg tablete dnevno.

	Najniža doza održavanja	Najviša doza održavanja
Broj tableta	1 tableta SIFROL 0,088 mg tri puta dnevno	1 tableta SIFROL 0,7 mg i 1 tableta SIFROL 0,35 mg tri puta dnevno
Ukupna dnevna doza (mg)	0,264	3,15

Bolesnici s bolešću bubrega

Ako imate umjerenu ili tešku bolest bubrega, liječnik će Vam propisati nižu dozu. U ovom slučaju uzimat ćete tablete samo jedanput ili dvaput dnevno. Ako imate umjerenu bolest bubrega, uobičajena početna doza je 1 tableta SIFROL 0,088 mg dvaput dnevno. Kod teške bolesti bubrega, uobičajena početna doza je samo 1 tableta SIFROL 0,088 mg dnevno.

Sindrom nemirnih nogu

Doza se obično uzima jedanput dnevno, navečer, 2-3 sata prije spavanja.

Tijekom prvog tjedna, uobičajena doza je 1 tableta SIFROL 0,088 mg jedanput dnevno (što odgovara 0,088 mg dnevno):

	1. tjedan
Broj tableta	1 tableta SIFROL 0,088 mg
Ukupna dnevna doza (mg)	0,088

Ova doza se povisuje svakih 4-7 dana prema uputi liječnika, sve dok se simptomi ne stave pod kontrolu (doza održavanja).

	2. tjedan	3. tjedan	4. tjedan
Broj tableta	1 tableta SIFROL 0,18 mg ILI 2 tablete SIFROL 0,088 mg	1 tableta SIFROL 0,35 mg ILI 2 tablete SIFROL 0,18 mg ILI 4 tablete SIFROL 0,088 mg	1 tableta SIFROL 0,35 mg i 1 tableta SIFROL 0,18 mg ILI 3 tablete SIFROL 0,18 mg ILI 6 tableta SIFROL 0,088 mg
Ukupna dnevna doza (mg)	0,18	0,35	0,54

Dnevna doza ne smije prelaziti 6 tableta SIFROL 0,088 mg ili dozu od 0,54 mg (0,75 mg soli pramipeksola).

Ako prestanete uzimati tablete na dulje od nekoliko dana te želite ponovno početi liječenje, morate opet početi s najnižom dozom. Zatim možete postepeno doći do Vaše prethodno uzimane doze, kako ste učinili i prvi puta. Posavjetujte se s liječnikom.

Liječnik će revidirati Vaše liječenje nakon 3 mjeseca kako bi odlučio treba li ili ne nastaviti s liječenjem.

Bolesnici s bolešću bubrega

Ako imate tešku bolest bubrega, SIFROL možda neće biti prikladan za Vaše liječenje.

Ako uzmete više SIFROLA nego što ste trebali

Ako slučajno uzmete previše tableta,

- Odmah se javite liječniku ili na odjel hitne pomoći u najbližoj bolnici za savjet.

- Mogu se javiti povraćanje, nemir ili neka od nuspojava koje su opisane u dijelu 4 „Moguće nuspojave“.

Ako ste zaboravili uzeti SIFROL

Ne brinite. Jednostavno izostavite tu dozu u cijelosti i zatim uzmite sljedeću dozu u točno vrijeme. Nemojte pokušavati nadoknaditi propuštenu dozu.

Ako prestanete uzimati SIFROL

Nemojte prekinuti uzimanje SIFROLA bez prethodnog razgovora s liječnikom. Ako morate prekinuti uzimanje lijeka, liječnik će Vam postupno snižavati dozu. Time se smanjuje rizik od pogoršanja simptoma.

Ako patite od Parkinsonove bolesti, ne smijete naglo prekinuti liječenje SIFROLOM. Iznenadan prekid može dovesti do razvoja medicinskog stanja koje se naziva maligni neuroleptički sindrom, koji može predstavljati velik rizik za zdravlje. Simptomi uključuju sljedeće:

- akinezija (gubitak mišićnih kretnji)
- ukočenost mišića
- vrućica
- nestabilni krvni tlak
- tahikardija (ubrzan rad srca)
- smetenost
- smanjena razina svijesti (npr. koma).

Ako prekinete ili smanjite uzimanje SIFROLA, može Vam se razviti medicinsko stanje pod nazivom sindrom ustezanja od agonista dopamina. Simptomi uključuju depresiju, apatiju, tjeskobu, umor, znojenje ili bol. Ako osjetite te simptome, obratite se svom liječniku.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Ocjena ovih nuspojava zasniva se na sljedećim učestalostima:

vrlo često	mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba
često	mogu se javiti u do 1 na 10 osoba
manje često	mogu se javiti u do 1 na 100 osoba
rijetko	mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba
vrlo rijetko	mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba
nepoznato	učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

Ako patite od Parkinsonove bolesti, moguće su sljedeće nuspojave:

Vrlo često:

- diskinezija (npr. abnormalni, nekontrolirani pokreti udova)
- pospanost
- omaglica
- mučnina

Često:

- potreba za neuobičajenim ponašanjem
- halucinacije (vidjeti, čuti ili osjećati stvari koje nisu prisutne)
- smetenost
- umor
- nesanica (insomnija)
- prekomjerna količina tekućine, obično u nogama (periferni edem)

- glavobolja
- hipotenzija (niski krvni tlak)
- neuobičajeni snovi
- zatvor
- poremećaji vida
- povraćanje (osjećaj mučnine)
- gubitak težine uključujući smanjen apetit

Manje često:

- paranoja (npr. pretjeran strah za vlastitu dobrobit)
- zablude (deluzije)
- prekomjerna dnevna pospanost i iznenadno usnivanje
- amnezija (poremećaj pamćenja)
- hiperkinezija (učestali pokreti i nesposobnost ostajanja u mirnom položaju)
- porast tjelesne težine
- alergijske reakcije (npr. osip, svrbež, preosjetljivost)
- nesvjestica
- zatajenje srca (problemi sa srcem koji mogu izazvati nedostatak zraka ili otečenost gležnjeva)*
- neodgovarajuće lučenje antidiuretskog hormona*
- nemir
- dispneja (otežano disanje)
- štucanje
- upala pluća (infekcija pluća)
- nesposobnost odupiranja nagonu, porivu ili iskušenju za vršenje radnji koje bi mogle naškoditi Vama ili drugima, što može uključivati:
 - snažan nagon za pretjeranim kockanjem usprkos teškim posljedicama za osobu ili obitelj;
 - promijenjen ili povećan interes za seksom i ponašanje koje zabrinjava Vas ili druge, na primjer, povećani spolni nagon;
 - pretjerano kupovanje ili trošenje koje se ne može kontrolirati;
 - prejedanje (jedenje ogromnih količina hrane u kratkom razdoblju) ili kompulzivno jedenje (jedenje veće količine hrane nego što je normalno i više nego je potrebno za utaženje gladi)*;
- delirij (smanjena svjesnost, smetenost, gubitak osjećaja za stvarnost)

Rijetko:

- manija (uznemirenost, osjećaj ushita ili pretjeranog uzbuđenja)
- spontana erekcija penisa

Nepoznato:

- Nakon prestanka liječenja ili sniženja doze lijeka SIFROL: mogu se javiti depresija, apatija, tjeskoba, umor, znojenje ili bol (što se naziva sindromom ustezanja od agonista dopamina).

Obavijestite liječnika ako primijetite neko od ovih ponašanja; on/ona će raspraviti o načinima zbrinjavanja ili smanjivanja tih simptoma.

Za nuspojave koje su označene sa * nije moguća precizna ocjena učestalosti, s obzirom da ove nuspojave nisu primijećene u kliničkim ispitivanjima u 2762 bolesnika liječenih pramipeksolom. Kategorija učestalosti vjerojatno nije veća od „manje često“.

Ako patite od sindroma nemirnih nogu, možete imati sljedeće nuspojave:

Vrlo često:

- mučnina
- simptomi koji počinu ranije nego obično, intenzivniji su ili zahvaćaju druge udove (augmentacija u sindromu nemirnih nogu)

Često:

- promjene u obrascu spavanja, kao što su nesanica (insomnija) i pospanost
- umor
- glavobolja
- neobični snovi
- zatvor
- omaglica
- povraćanje

Manje često:

- potreba za neuobičajenim ponašanjem*
- zatajenje srca (problemi sa srcem koji mogu izazvati nedostatak zraka i otečenost gležnjeva)*
- neodgovarajuće lučenje antidiuretskog hormona*
- diskinezija (npr. abnormalni, nekontrolirani pokreti udova)
- hiperkinezija (učestali pokreti i nesposobnost ostajanja u mirnom položaju)*
- paranoja (npr. pretjeran strah za vlastitu dobrobit)*
- zablude (deluzije)*
- amnezija (poremećaj pamćenja)*
- halucinacije (vidjeti, čuti ili osjećati stvari koje nisu prisutne)
- smetenost
- prekomjerna dnevna pospanost i iznenadno usnivanje
- porast tjelesne težine
- hipotenzija (niski krvni tlak)
- prekomjerno nakupljanje tekućine, obično u nogama (periferni edem)
- alergijske reakcije (npr. osip, svrbež, preosjetljivost)
- nesvjestica
- nemir
- poremećaj vida
- gubitak težine uključujući smanjeni apetit
- dispneja (otežano disanje)
- štucanje
- upala pluća (infekcija pluća)*
- nemogućnost odupiranja nagonu, porivu ili iskušenju za vršenje radnji koje bi mogle naškoditi Vama ili drugima, što može uključivati:
 - snažan nagon za pretjeranim kockanjem usprkos teškim posljedicama za osobu ili obitelj;*
 - promijenjeno ili povećano zanimanje za seksom i ponašanje koje znatno zabrinjava Vas ili druge, na primjer, povećani spolni nagon;*
 - pretjerano kupovanje ili trošenje koje se ne može kontrolirati;*
 - prejedanje (jedenje ogromnih količina hrane u kratkom razdoblju) ili kompulzivno jedenje (jedenje veće količine hrane nego što je normalno i više nego je potrebno za utaženje gladi);*
- manija (uznemirenost, osjećaj ushita ili pretjeranog uzbuđenja);*
- delirij (smanjena svjesnost, konfuzija, gubitak osjećaja za stvarnost)*

Rijetko:

- spontana erekcija penisa

Nepoznato:

- Nakon prestanka liječenja ili sniženja doze lijeka SIFROL: mogu se javiti depresija, apatija, tjeskoba, umor, znojenje ili bol (što se naziva sindromom ustezanja od agonista dopamina).

Obavijestite liječnika ako primijetite neko od ovih ponašanja; on/ona će raspraviti o načinima zbrinjavanja ili smanjivanja tih simptoma.

Za nuspojave koje su označene sa * nije moguća precizna ocjena učestalosti, s obzirom da ove nuspojave nisu primijećene u kliničkim ispitivanjima u 1395 bolesnika liječenih pramipeksolom. Kategorija učestalosti vjerojatno nije veća od „manje često“.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati SIFROL

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite tableta od svjetlosti.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što SIFROL sadrži

Djelatna tvar je pramipeksol.

Jedna tableta sadrži: 0,088 mg; 0,18 mg; 0,35 mg; ili 0,7 mg pramipeksola u obliku 0,125 mg; 0,25 mg; 0,5 mg; ili 1 mg pramipeksoldiklorid hidrata, po istom redoslijedu.

Drugi sastojci su manitol, kukuruzni škrob, bezvodni koloidni silicijev dioksid, povidon K25 i magnezijev stearat.

Kako SIFROL izgleda i sadržaj pakiranja

SIFROL 0,088 mg tablete su bijele, okruglog oblika, plosnate i bez razdjelne crte.

SIFROL 0,18 mg tablete i SIFROL 0,35 mg tablete su bijele, ovalnog oblika i plosnate. Tablete imaju razdjelnu crtu na obje strane i mogu se prepoloviti.

SIFROL 0,7 mg tablete su bijele, okruglog oblika i plosnate. Tablete imaju razdjelnu crtu na obje strane i mogu se prepoloviti.

Sve tablete imaju utisnut simbol tvrtke Boehringer Ingelheim na jednoj strani te oznake P6, P7, P8 ili P9 na drugoj strani, što istim redoslijedom predstavlja jačine tableta od 0,088 mg, 0,18 mg, 0,35 mg i 0,7 mg.

Sve jačine lijeka SIFROL dostupne su u aluminijskim blisterima s 10 tableta, u kutijama s 3 ili 10 blistera (30 ili 100 tableta). Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173

55216 Ingelheim am Rhein
Njemačka

Proizvođač

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 – 61
59320 Ennigerloh
Njemačka

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

SIFROL 0,26 mg tablete s produljenim oslobađanjem
SIFROL 0,52 mg tablete s produljenim oslobađanjem
SIFROL 1,05 mg tablete s produljenim oslobađanjem
SIFROL 1,57 mg tablete s produljenim oslobađanjem
SIFROL 2,1 mg tablete s produljenim oslobađanjem
SIFROL 2,62 mg tablete s produljenim oslobađanjem
SIFROL 3,15 mg tablete s produljenim oslobađanjem
pramipeksol

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je SIFROL i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati SIFROL
3. Kako uzimati SIFROL
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati SIFROL
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je SIFROL i za što se koristi

SIFROL sadrži djelatnu tvar pramipeksol i pripada skupini lijekova poznatih kao agonisti dopamina koji stimuliraju dopaminske receptore u mozgu. Stimulacija dopaminskih receptora pokreće živčane impulse u mozgu koji pomažu u kontroli pokreta tijela.

SIFROL se primjenjuje u liječenju simptoma primarne Parkinsonove bolesti kod odraslih. Može se primjenjivati sam ili u kombinaciji s levodopom (drugi lijek protiv Parkinsonove bolesti).

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati SIFROL

Nemojte uzimati SIFROL

- ako ste alergični na pramipeksol ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete SIFROL. Obavijestite liječnika ako imate (ili ste imali) ili razvijete medicinska stanja ili simptome, osobito bilo koji od sljedećih:

- Bolest bubrega.
- Halucinacije (vidite, čujete ili osjećate stvari koje nisu prisutne). Većina halucinacija su vidne.
- Diskinezija (npr. abnormalni, nekontrolirani pokreti udova). Ako imate uznapredovalu Parkinsonovu bolest te također uzimate levodopu, može doći do razvoja diskinezije tijekom povećavanja doze SIFROLA.
- Distonija (nemogućnost držanja tijela i vrata ravno i uspravno (aksijalna distonija)). Konkretno, možete doživjeti savijanje glave i vrata prema naprijed (koje se naziva i antekolis), savijanje donjeg dijela leđa prema naprijed (što se naziva i kamptokormija) ili bočno savijanje leđa (što se naziva i pleurotonus ili Pisa sindrom).
- Pospanost i epizode iznenadnog usnivanja.

- Psihoza (npr. usporedivo sa simptomima shizofrenije).
- Oštećenje vida. Potreban je redovit pregled očiju tijekom liječenja SIFROLOM.
- Teška bolest srca ili krvnih žila. Potrebno je redovito kontrolirati krvni tlak, osobito na početku liječenja u svrhu izbjegavanja posturalne hipotenzije (pad krvnog tlaka prilikom ustajanja).

Obavijestite liječnika ako Vi ili Vaša obitelj/njegovatelj(ica) primijetite da razvijate snažne potrebe ili žudnje za ponašanjem koje je za Vas neuobičajeno te se ne možete oduprijeti nagonu, porivu ili iskušenju da vršite određene aktivnosti koje bi mogle naškoditi Vama ili drugima. Oni se nazivaju poremećajima kontrole nagona te mogu uključivati ponašanja kao što je ovisničko kockanje, prekomjerno jedenje ili trošenje, abnormalno velik spolni nagon ili učestalo razmišljanje s povećanom količinom seksualnih maštarija ili osjećaja. Liječnik će možda morati prilagoditi ili ukinuti Vašu dozu.

Obavijestite liječnika ako Vi ili Vaša obitelj/njegovatelj(ica) primijetite razvoj manije (uznemirenost, osjećaj ushita ili pretjeranog uzbuđenja) ili delirija (smanjena svjesnost, smetenost, gubitak osjećaja za stvarnost). Liječnik će možda morati prilagoditi ili ukinuti Vašu dozu.

Obavijestite svog liječnika ako osjetite simptome poput depresije, apatije, tjeskobe, umora, znojenja ili boli nakon prestanka liječenja ili sniženja doze SIFROLA. Ako tegobe uporno traju dulje od nekoliko tjedana, liječnik će Vam možda trebati prilagoditi liječenje.

Obavijestite svog liječnika ako razvijate nemogućnost držanja tijela i vrata ravno i uspravno (aksijalna distonija). U tom slučaju, Vaš liječnik će Vam možda prilagoditi ili promijeniti lijekove.

SIFROL tablete s produljenim oslobađanjem posebno su oblikovane tablete iz kojih se djelatna tvar postupno oslobađa nakon što se tableta proguta. Dijelovi tablete ponekad mogu proći kroz probavni sustav i vidjeti se u stolici (fecesu), a mogu izgledati i kao čitave tablete. Obavijestite svog liječnika ako pronađete komadiće tablete u svojoj stolici.

Djeca i adolescenti

SIFROL se ne preporučuje za primjenu kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i SIFROL

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To uključuje i lijekove, biljne pripravke, zdravu hranu ili dodatke prehrani koje ste nabavili bez recepta.

Potrebno je izbjegavati istovremenu primjenu SIFROLA i antipsihotičnih lijekova.

Budite na oprezu ako uzimate sljedeće lijekove:

- cimetidin (za liječenje prekomjernog stvaranja želučane kiseline i želučanih ulkusa)
- amantadin (koji se može primjenjivati u liječenju Parkinsonove bolesti)
- meksiletin (za liječenje nepravilnih otkucaja srca, stanja koje se naziva ventrikularna aritmija)
- zidovudin (koji se može primjenjivati u liječenju stečenog sindroma imunodeficiencije (SIDA), bolesti imunološkog sustava ljudi)
- cisplatin (za liječenje raznih vrsta raka)
- kinin (koji se može primjenjivati u prevenciji bolnih grčeva nogu tijekom noći i za liječenje tipa malarije poznatog kao *falciparum malaria* (maligna malarija))
- prokainamid (za liječenje nepravilnih otkucaja srca).

Ako uzimate levodopu, preporučuje se snižavanje doze levodope pri započinjanju liječenja SIFROLOM.

Budite oprezni ako primjenjujete lijekove za smirenje (imaju sedativni učinak) ili ako konzumirate alkohol. U spomenutim slučajevima, SIFROL može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima.

SIFROL s hranom, pićem i alkoholom

Potreban je oprez prilikom konzumacije alkohola tijekom liječenja SIFROLOM. SIFROL se može uzimati sa ili bez hrane.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Liječnik će s Vama razmotriti je li potreban nastavak liječenja SIFROLOM.

Učinak SIFROLA na nerođeno dijete nije poznat. Stoga, nemojte uzimati SIFROL tijekom trudnoće, osim ako Vam to ne preporuči liječnik.

SIFROL se ne smije primjenjivati tijekom dojenja. SIFROL može smanjiti stvaranje majčinog mlijeka. Također može proći u majčino mlijeko i doći do Vašeg djeteta. Ako je primjena SIFROLA neizbježna, potrebno je prekinuti dojenje.

Posavjetujte se s liječnikom ili ljekarnikom prije uzimanja svakog lijeka.

Upravljanje vozilima i strojevima

SIFROL može izazvati halucinacije (možete vidjeti, čuti ili osjećati stvari koje nisu prisutne). Ukoliko se to dogodi, nemojte upravljati vozilima ili strojevima.

SIFROL je povezan s pospanošću i epizodama iznenadnog usnivanja, osobito kod bolesnika s Parkinsonovom bolešću. Ako primijetite takve nuspojave, ne smijete upravljati vozilima ili strojevima. Ukoliko dođe do takve pojave, potrebno je obavijestiti liječnika.

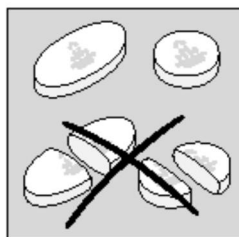
3. Kako uzimati SIFROL

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni. Liječnik će Vas posavjetovati o ispravnom doziranju.

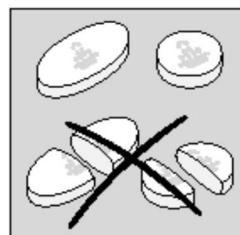
Uzmite SIFROL tablete s produljenim oslobađanjem jedanput dnevno i to svaki dan u otprilike isto vrijeme.

Možete uzimati SIFROL sa ili bez hrane. Progutajte cijele tablete s vodom.

Nemojte žvakati, dijeliti, ili drobiti tablete s produljenim oslobađanjem. Ako to učinite, postoji rizik od predoziranja, jer može doći do prebrzog oslobađanja lijeka u tijelo.



Tijekom prvog tjedna, uobičajna dnevna doza je 0,26 mg. Doza se povisuje svakih 5-7 dana prema uputi liječnika simptomi ne stave pod kontrolu (doza održavanja).



pramipeksola, sve dok se Vaši

Raspored povećavanja doza SIFROL tableta s produljenim oslobađanjem		
Tjedan	Dnevna doza (mg)	Broj tableta
1.	0,26	Jedna SIFROL 0,26 mg tableta s produljenim oslobađanjem
2.	0,52	Jedna SIFROL 0,52 mg tableta s produljenim oslobađanjem ILI dvije SIFROL 0,26 mg tablete s produljenim oslobađanjem
3.	1,05	Jedna SIFROL 1,05 mg tableta s produljenim oslobađanjem ILI dvije SIFROL 0,52 mg tablete s produljenim oslobađanjem ILI četiri SIFROL 0,26 tablete s produljenim oslobađanjem.

Uobičajena doza održavanja je 1,05 mg dnevno. Međutim, možda će biti potrebno čak i daljnje povećanje doze. Ako je potrebno, liječnik će povećati dozu tableta do maksimalno 3,15 mg pramipeksola dnevno. Također je moguća niža doza održavanja odnosno jedna SIFROL 0,26 mg tablete s produljenim oslobađanjem dnevno.

Bolesnici s bolešću bubrega

Ako imate bolest bubrega, liječnik Vam može preporučiti uobičajenu početnu dozu od 0,26 mg tableta s produljenim oslobađanjem tek svaki drugi dan tijekom prvog tjedna. Nakon toga, liječnik će možda povećati učestalost doziranja na jednu 0,26 mg tabletu s produljenim oslobađanjem svaki dan. Ako je potrebno daljnje povećavanje doze, liječnik ju može prilagoditi u koracima od 0,26 mg pramipeksola.

Ako imate ozbiljne probleme s bubrežima, liječnik će Vas možda trebati prebaciti na drugi lijek s pramipeksolom. Ako se tijekom liječenja Vaši problemi s bubrežima pogoršaju, potrebno je javiti se liječniku čim je prije moguće.

Ako se prebacujete sa SIFROL tableta (s trenutnim oslobađanjem)

Liječnik će temeljiti Vašu dozu SIFROL tableta s produljenim oslobađanjem na dozi SIFROL tableta (s trenutnim oslobađanjem) koje ste uzimali.

Uzmite SIFROL tablete (s trenutnim oslobađanjem) kao i obično na dan prije prebacivanja. Zatim uzmite SIFROL tablete s produljenim oslobađanjem sljedeće jutro i nemojte više uzimati SIFROL tablete (s trenutnim oslobađanjem).

Ako uzmete više SIFROLA nego što ste trebali

Ako slučajno uzmete previše tableta,

- Odmah se javite liječniku ili na odjel hitne pomoći u najbližoj bolnici za savjet.
- Mogu se javiti povraćanje, nemir ili neka od nuspojava koje su opisane u dijelu 4 „Moguća nuspojava“.

Ako ste zaboravili uzeti SIFROL

Ako ste zaboravili uzeti dozu SIFROLA te se sjetite u roku 12 sati od propuštene doze, uzmite tabletu odmah, a zatim uzmite sljedeću tabletu u uobičajeno vrijeme.

Ako je od propuštene doze prošlo dulje od 12 sati, jednostavno uzmite sljedeću jednostruku dozu u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati SIFROL

Nemojte prekinuti uzimanje SIFROLA bez prethodnog razgovora s liječnikom. Ako morate prekinuti uzimanje lijeka, liječnik će Vam postupno snižavati dozu. Time se smanjuje rizik od pogoršanja simptoma.

Ako patite od Parkinsonove bolesti, ne smijete naglo prekinuti liječenje SIFROLOM. Iznenadan prekid može dovesti do razvoja medicinskog stanja koje se naziva maligni neuroleptički sindrom, koji može predstavljati velik rizik za zdravlje. Simptomi uključuju sljedeće:

- akinezija (gubitak mišićnih kretnji)
- ukočenost mišića

- vrućica
- nestabilni krvni tlak
- tahikardija (ubrzan rad srca)
- smetenost
- smanjena razina svijesti (npr. koma).

Ako prekinete ili smanjite uzimanje SIFROLA, može Vam se razviti medicinsko stanje pod nazivom sindrom ustezanja od agonista dopamina. Simptomi uključuju depresiju, apatiju, tjeskobu, umor, znojenje ili bol. Ako osjetite te simptome, obratite se svom liječniku.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Ocjena ovih nuspojava zasniva se na sljedećim učestalostima:

vrlo često:	moгу se javiti u više od 1 na 10 osoba
često:	moгу se javiti u do 1 na 10 osoba
manje često:	moгу se javiti u do 1 na 100 osoba
rijetko:	moгу se javiti u do 1 na 1000 osoba
vrlo rijetko:	moгу se javiti u do 1 na 10 000 osoba
nepoznato	učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

Možete imati sljedeće nuspojave:

Vrlo često:

- diskinezija (npr. abnormalni, nekontrolirani pokreti udova)
- pospanost
- omaglica
- mučnina

Često:

- potreba za neuobičajenim ponašanjem
- halucinacije (vidjeti, čuti ili osjećati stvari koje nisu prisutne)
- smetenost
- umor
- nesanica (insomnija)
- prekomjerna količina tekućine, obično u nogama (periferni edem)
- glavobolja
- hipotenzija (niski krvni tlak)
- neuobičajeni snovi
- zatvor
- poremećaji vida
- povraćanje (osjećaj mučnine)
- gubitak težine uključujući smanjen apetit

Manje često:

- paranoja (npr. pretjeran strah za vlastitu dobrobit)
- zablude (deluzije)
- prekomjerna dnevna pospanost i iznenadno usnivanje
- amnezija (poremećaj pamćenja)
- hiperkinezija (učestali pokreti i nesposobnost ostajanja u mirnom položaju)
- porast tjelesne težine
- alergijske reakcije (npr. osip, svrbež, preosjetljivost)
- nesvjestica

- zatajenje srca (problemi sa srcem koji mogu izazvati nedostatak zraka ili otečenost gležnjeva)*
- neodgovarajuće lučenje antidiuretskog hormona*
- nemir
- dispneja (otežano disanje)
- štucanje
- upala pluća (infekcija pluća)
- nesposobnost odupiranja nagonu, porivu ili iskušenju za vršenje radnji koje bi mogle naškoditi Vama ili drugima, što može uključivati:
 - snažan nagon za pretjeranim kockanjem usprkos teškim posljedicama za osobu ili obitelj;*
 - promijenjen ili povećan interes za seksom i ponašanje koje zabrinjava Vas ili druge, na primjer, povećani spolni nagon;
 - pretjerano kupovanje ili trošenje koje se ne može kontrolirati;
 - prejedanje (jedenje ogromnih količina hrane u kratkom razdoblju) ili kompulzivno jedenje (jedenje veće količine hrane nego što je normalno i više nego je potrebno za utaženje gladi);*
- delirij (smanjena svjesnost, smetenost, gubitak osjećaja za stvarnost)

Rijetko:

- manija (uznemirenost, osjećaj ushita ili pretjeranog uzbuđenja)
- spontana erekcija penisa

Nepoznato:

- Nakon prestanka liječenja ili sniženja doze lijeka SIFROL: mogu se javiti depresija, apatija, tjeskoba, umor, znojenje ili bol (što se naziva sindromom ustezanja od agonista dopamina).

Obavijestite liječnika ako primijetite neko od ovih ponašanja; on/ona će raspraviti o načinima zbrinjavanja ili smanjivanja tih simptoma.

Za nuspojave koje su označene sa * nije moguća precizna ocjena učestalosti, s obzirom da ove nuspojave nisu primijećene u kliničkim ispitivanjima u 2762 bolesnika liječenih pramipeksolom. Kategorija učestalosti vjerojatno nije veća od „manje često“.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati SIFROL

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što SIFROL sadrži

Djelatna tvar je pramipeksol.

Jedna tableta sadrži 0,26 mg; 0,52 mg; 1,05 mg; 1,57 mg; 2,1 mg; 2,62 mg ili 3,15 mg pramipeksola u obliku 0,375 mg; 0,75 mg; 1,5 mg; 2,25 mg; 3 mg; 3,75 mg; ili 4,5 mg pramipeksoldiklorid hidrata, po istom redoslijedu.

Drugi sastojci su hipromeloza 2208, kukuruzni škrob, karbomer 941, bezvodni koloidni silicijev dioksid, magnezijev stearat.

Kako SIFROL izgleda i sadržaj pakiranja

SIFROL 0,26 mg i 0,52 mg tablete s produljenim oslobađanjem su bijele do gotovo bijele boje, okruglog oblika, te imaju kose rubove.

SIFROL 1,05 mg, 1,57 mg, 2,1 mg, 2,62 mg i 3,15 mg tablete s produljenim oslobađanjem su bijele do gotovo bijele boje i ovalnog oblika.

Sve tablete imaju simbol tvrtke Boehringer Ingelheim otisnut s jedne strane i oznake P1, P2, P3, P12, P4, P13, ili P5 s druge strane, koji predstavljaju jačinu tableta od 0,26 mg, 0,52 mg, 1,05 mg, 1,57 mg, 2,1 mg, 2,62 mg i 3,15 mg, po istom redoslijedu.

Sve jačine lijeka SIFROL dostupne su u aluminijskim blisterima s 10 tableta, u kutijama s 1, 3 ili 10 blistera (10, 30 ili 100 tableta s produljenim oslobađanjem). Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 – 61
59320 Ennigerloh
Njemačka

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.