

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sifrol 0,088 mg tabletter
Sifrol 0,18 mg tabletter
Sifrol 0,35 mg tabletter
Sifrol 0,7 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Sifrol 0,088 mg tabletter

Hver tablet indeholder 0,125 mg pramipexoldihydrochloridmonohydrat, svarende til 0,088 mg pramipexol.

Sifrol 0,18 mg tabletter

Hver tablet indeholder 0,25 mg pramipexoldihydrochloridmonohydrat, svarende til 0,18 mg pramipexol.

Sifrol 0,35 mg tabletter

Hver tablet indeholder 0,5 mg pramipexoldihydrochloridmonohydrat, svarende til 0,35 mg pramipexol.

Sifrol 0,7 mg tabletter

Hver tablet indeholder 1,0 mg pramipexoldihydrochloridmonohydrat, svarende til 0,7 mg pramipexol.

Bemærk:

Da der i litteraturen refereres til doser af pramipexol i saltformen, er doseringen anført både som pramipexolbase og som pramipexolsalt (i parentes).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Tablet

Sifrol 0,088 mg tabletter

Tabletterne er hvide, flade, runde og præget med en kode på begge sider (på den ene side med P6 og på den anden side med Boehringer Ingelheim-logo).

Sifrol 0,18 mg tabletter

Tabletterne er hvide, flade, ovale med delekærv på begge sider og er præget med en kode på begge sider (på den ene side med P7 og på den anden side med Boehringer Ingelheim-logo).
Tabletterne kan deles i to lige store dele.

Sifrol 0,35 mg tabletter

Tabletterne er hvide, flade, ovale med delekærv på begge sider og er præget med en kode på begge sider (på den ene side med P8 og på den anden side med Boehringer Ingelheim-logo).
Tabletterne kan deles i to lige store dele.

Sifrol 0,7 mg tabletter

Tabletterne er hvide, flade, runde med delekærv på begge sider og er præget med en kode på begge sider (på den ene side med P9 og på den anden side med Boehringer Ingelheim-logo).
Tabletterne kan deles i to lige store dele.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Sifrol er indiceret til voksne til behandling af tegn og symptomer på idiopatisk Parkinsons sygdom, alene (uden levodopa) eller i kombination med levodopa i hele sygdomsforløbet herunder i de sene stadier, når virkningen af levodopa klinger af eller bliver ustabil, og svingninger i den terapeutiske virkning opstår (i slutningen af dosen eller ”on off”-svingninger).

Sifrol er indiceret til voksne til symptomatisk behandling af moderat til svær idiopatisk *restless legs*-syndrom i doser op til 0,54 mg base (0,75 mg salt) (se pkt. 4.2).

4.2 Dosering og administration

Dosering

Parkinsons sygdom

Døgndosis administreres ligeligt fordelt på 3 daglige doser.

Initialdosis

Dosis skal øges gradvist hver 5.-7. dag fra en startdosis på 0,264 mg base (0,375 mg salt)/døgn. Forudsat at patienten ikke får uacceptable bivirkninger, skal dosis titreres indtil den maksimale terapeutiske virkning.

Skema for dosisøgning af Sifrol				
Uge	Dosis (mg base)	Total døgndosis (mg base)	Dosis (mg salt)	Total døgndosis (mg salt)
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

Hvis en yderligere øgning af den daglige dosis er nødvendig, bør denne øges med 0,54 mg base (0,75 mg salt) ugentligt op til maksimal døgndosis på 3,3 mg base (4,5 mg salt).

Man skal være opmærksom på, at hyppigheden af somnolens øges ved doser højere end 1,1 mg base (1,5 mg salt)/dag (se pkt. 4.8).

Vedligeholdelsesdosis

Den daglige dosis af pramipexol bør være mellem 0,264 mg base (0,375 mg salt) og 3,3 mg base (4,5 mg salt). I kliniske titreringsstudier sås en virkning allerede ved en daglig dosis på 1,1 mg base (1,5 mg salt). Yderligere dosisjusteringer bør foretages på basis af klinisk respons og forekomst af bivirkninger. Ca. 5 % af patienterne i de kliniske studier blev behandlet med doser mindre end 1,1 mg base (1,5 mg salt). For patienter med fremskreden Parkinsons sygdom, og hvor en reduktion af levodopa-dosis er tilsigtet, kan pramipexoldoser højere end 1,1 mg base (1,5 mg salt) i døgnet være nyttig. Afhængigt af den enkelte patients respons på behandlingen kan det anbefales, at levodopa-dosis reduceres både under dosisstigning og vedligeholdelsesbehandling med Sifrol (se pkt. 4.5).

Behandlingsophør

Pludseligt ophør med dopamin-behandling kan føre til udvikling af malignt neuroleptikasyndrom eller dopaminagonist-abstinenssyndrom. Pramipexoldosis bør reduceres med 0,54 mg base (0,75 mg salt)/dag, indtil den daglige dosis er reduceret til 0,54 mg base (0,75 mg salt). Derefter bør dosis reduceres med 0,264 mg base (0,375 mg salt)/dag (se pkt. 4.4). Dopaminagonist-abstinenssyndrom kan stadig forekomme under nedtrapningen, og en midlertidig øgning af dosis kan være nødvendig inden nedtrapningen genoptages (se pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion

Eliminationen af pramipexol er afhængig af nyrefunktionen. Følgende doseringsregime foreslås som begyndelsesterapi:

Ved kreatininclearance over 50 ml/min er reduktion af den daglige dosis eller doseringshyppighed ikke nødvendig.

Ved kreatininclearance mellem 20 og 50 ml/min bør initialdosis af Sifrol fordeles på 2 daglige doser begyndende med 0,088 mg base (0,125 mg salt) to gange dagligt (0,176 mg base/0,25 mg salt/dag). En maksimal daglig dosis på 1,57 mg pramipexolbase (2,25 mg salt) bør ikke overskrides.

Ved kreatininclearance mindre end 20 ml/min bør den daglige dosis af Sifrol gives som en enkeltdosis begyndende med 0,088 mg base (0,125 mg salt) per døgn. En maksimal daglig dosis på 1,1 mg pramipexolbase (1,5 mg salt) bør ikke overskrides.

Hvis nyrefunktionen bliver nedsat under vedligeholdelsesbehandling med Sifrol, bør den daglige dosis reduceres med samme procent, som faldet i kreatininclearance. Dvs. hvis kreatininclearance reduceres med 30 %, så reduceres den daglige dosis tilsvarende med 30 %. Den daglige dosis kan fordeles på 2 daglige doser, hvis kreatininclearance er mellem 20 og 50 ml/min og gives om en enkeltdosis, hvis kreatininclearance er under 20 ml/min.

Nedsat leverfunktion

Dosisreduktion er sandsynligvis ikke nødvendig for patienter med nedsat leverfunktion, da omkring 90 % af det absorberede aktive stof udskilles via nyrerne. Den potentielle indflydelse af nedsat leverfunktion på Sifrols farmakokinetik kendes ikke.

Pædiatrisk population

Sifrols sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt. Det er ikke relevant at anvende Sifrol hos den pædiatriske population til indikationen Parkinsons sygdom.

Restless legs-syndrom

Den anbefalede startdosis for Sifrol er 0,088 mg base (0,125 mg salt), som tages 1 gang dagligt 2-3 timer før sengetid. For patienter som behøver yderligere symptomatisk lindring, kan dosis øges hver 4.-7. dag til et maksimum på 0,54 mg base (0,75 mg salt) dagligt (som vist i tabellen nedenfor). Den laveste effektive dosis skal anvendes (se pkt. 4.4 *Restless legs-augmentationssyndrom*).

Dosisskema for Sifrol		
Titringstrin	1 gang daglig aftendosis (mg base)	1 gang daglig aftendosis (mg salt)
1	0,088	0,125
2	0,18	0,25
3	0,35	0,50
4	0,54	0,75

* ved behov

Patientens respons og den fortsatte behandling bør evalueres efter 3 måneders behandling. Hvis behandlingen afbrydes i mere end et par dage, skal den initieres påny med dosistitrering, som ovenfor beskrevet.

Behandlingsophør

Sifrol kan ved behandling af *restless legs*-syndrom (RLS) seponeres uden aftrapning, idet den daglige dosis ikke vil overstige 0,54 mg base (0,75 mg salt). I et 26 ugers placebokontrolleret studie blev der hos 10 % af patienterne (14 ud af 135) observeret rebound af RLS-symptomer (forværring af symptomer i forhold til baseline) efter pludseligt behandlingsophør. Denne indvirkning blev fundet at være uafhængig af dosis.

Nedsat nyrefunktion

Udskillelse af pramipexol er afhængig af nyrefunktionen. Patienter med en kreatininclearance over 20 ml/min behøver ingen reduktion i den daglige dosis.

Brugen af Sifrol har ikke været undersøgt hos hæmolysepatienter eller hos patienter med svært nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

Hos patienter med leversvigt er dosisjustering ikke nødvendig, da ca. 90 % af det absorberede aktive stof bliver udskilt via nyrerne.

Pædiatrisk population

Sifrol anbefales ikke til børn og unge under 18 år på grund af manglende dokumentation for sikkerhed og virkning.

Tourettes sygdom

Pædiatrisk population

Sifrol anbefales ikke til børn og unge under 18 år, da sikkerhed og virkning ikke er klarlagt hos denne population. Sifrol bør ikke anvendes til børn og unge med Tourettes sygdom på grund af en negativ benefit-risk-balance ved denne sygdom (se pkt. 5.1).

Administration

Tabletterne kan både indtages sammen med mad og alene og indtages oralt sammen med vand.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Når Sifrol ordineres til en patient med Parkinsons sygdom og nedsat nyrefunktion bør dosis reduceres i henhold til pkt. 4.2.

Hallucinationer

Hallucinationer er en kendt bivirkning ved behandling med dopaminagonister og levodopa.

Patienterne bør informeres om, at hallucinationer (hyppigst visuelle) kan forekomme.

Dyskinesi

Ved fremskreden Parkinsons sygdom kan dyskinesi forekomme i optitreringsfasen med Sifrol, når det gives i kombination med levodopa. I disse tilfælde bør levodopa-dosis reduceres.

Dystoni

Der er en gang imellem rapporteret om aksial dystoni, herunder antecollis, camptocormia og pleurothotonus (Pisa-syndrom) hos patienter med Parkinsons sygdom efter påbegyndelse af behandling med eller efter gradvis dosisøgning af pramipexol. Selvom dystoni kan være et symptom på Parkinsons sygdom, er symptomerne hos disse patienter bedret efter reduktion eller seponering af pramipexol. Hvis der opstår dystoni, bør det dopaminerge medicineringsregime gennemgås og en justering af pramipexol-dosen overvejes.

Pludseligt opståede søvnanfald og somnolens

Pramipexol er blevet forbundet med somnolens (søvnliggende bevidsthedssvækkelse) og episoder med pludseligt opståede søvnanfald, især hos patienter med Parkinsons sygdom. Tilfælde af pludseligt opstået søvn under daglige aktiviteter, i nogle tilfælde uden nogen form for advarsel, har været rapporteret med en hyppighed på ikke almindelig. Patienterne bør informeres om dette, og rådes til forsigtighed, når de fører motorkøretøjer eller betjener maskiner. Patienter, som har oplevet somnolens og/eller en episode med pludseligt opstået søvn, må ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner. En

reduktion af dosis eller ophør med behandling kan overvejes. På grund af en mulig additiv virkning, bør forsigtighed udvises, når patienter tager andre sedative lægemidler eller alkohol i kombination med pramipexol (se pkt. 4.5, 4.7 og 4.8).

Manglende impuls kontrol

Patienter skal kontrolleres regelmæssigt for evt. udvikling af manglende impuls kontrol. Patienter og pårørende bør informeres om, at adfærdsmæssige symptomer på manglende impuls kontrol herunder ludomani, forøget libido, hyperseksualitet, tvangshandlinger, der fører til overdrevent indkøbsmønstre og uhæmmet og overdreven madindtagelse, kan forekomme hos patienter i behandling med dopaminagonister, herunder Sifrol. Dosisreduktion/gradvis seponering bør overvejes, hvis sådanne symptomer opstår.

Mani og delirium

Patienter bør kontrolleres regelmæssigt for evt. udvikling af mani og delirium. Patienter og pårørende bør informeres om, at mani og delirium kan forekomme hos patienter i behandling med pramipexol. Dosisreduktion/gradvis seponering bør overvejes, hvis sådanne symptomer opstår.

Patienter med psykotiske lidelser

Patienter, som lider af psykotiske lidelser, bør kun behandles med dopaminagonister, hvis de potentielle fordele opvejer risikoen. Samtidig behandling med antipsykotiske lægemidler og pramipexol bør undgås (se pkt. 4.5).

Oftalmologisk monitorering

Der anbefales oftalmologisk undersøgelse med regelmæssige mellemrum eller hvis der opstår synsabnormaliteter.

Alvorlig kardiovaskulær sygdom

Forsigtighed tilrådes i tilfælde af alvorlig kardiovaskulær sygdom. Det anbefales at monitorere blodtrykket, særlig i starten af behandlingen, på grund af risikoen for postural hypotension i forbindelse med dopaminbehandling.

Malignt neuroleptikasyndrom

Symptomer, der ligner malignt neuroleptikasyndrom, har været set i forbindelse med pludseligt ophør med dopaminbehandling (se pkt. 4.2).

Dopaminagonist-abstinenssyndrom (DAWS)

DAWS er blevet rapporteret med dopaminagonister, inklusive pramipexol (se pkt. 4.8). Pramipexol bør nedtrappes ved ophør af behandling hos patienter med Parkinsons sygdom (se pkt. 4.2). Begrænsede data antyder, at patienter med manglende impuls kontrol og patienter, der får en høj daglig dosis og/eller høje kumulative doser af dopaminagonister, kan have større risiko for at udvikle DAWS. Abstinenssymptomer kan omfatte apati, angst, depression, træthed, svedtendens og smerter, som ikke responderer på levodopa. Patienter skal informeres om mulige abstinenssymptomer inden nedtrapning og seponering af pramipexol. Patienter skal monitoreres tæt under nedtrapning og seponering. Midlertidig administration af pramipexol ved den lavest effektive dosis kan overvejes, hvis abstinenssymptomerne er svære og/eller vedvarende.

Restless legs-augmentationssyndrom

Behandling af *restless legs*-syndrom med pramipexol kan resultere i augmentation. Således kan augmentation optræde tidligere på aftenen (eller tilmed om eftermiddagen), og symptomerne kan forværres og kan involvere andre ekstremiteter.

Risikoen for augmentation kan stige med en højere dosis. Før behandling skal patienterne informeres om, at der kan forekomme en augmentation, og de skal rådes til at kontakte egen læge, hvis de oplever symptomer på augmentation. Hvis der er mistanke om augmentation, skal dosisjustering til den lavest effektive dosis eller seponering af pramipexol overvejes (se pkt. 4.2 og 4.8).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Plasmaproteinbinding

Pramipexol er kun i ringe udstrækning bundet til plasmaproteiner (< 20 %), og der er kun set beskedne biotransformation hos mennesker. Derfor er interaktioner med andre lægemidler, der påvirker plasmaproteinbinding eller elimination ved biotransformation, usandsynlig. Da antikolinergika hovedsageligt elimineres via biotransformation, er den potentielle risiko for interaktion begrænset, selvom interaktion med antikolinergika ikke er blevet undersøgt. Der er ingen farmakokinetisk interaktion med selegelin og levodopa.

Inhibitorer/kompetitive hæmmere af den renale eliminationsvej

Cimetidin reducerer den renale clearance af pramipexol med ca. 34 %, antagelig ved en hæmning af det kationiske sekretionstransportsystem i de renale tubuli. Lægemidler, der hæmmer den aktive, renale eliminationsvej eller elimineres via denne vej, såsom cimetidin, amantadin, mexiletin, zidovudin, cisplatin, quinin og procainamid, kan være årsag til interaktioner, resulterende i nedsat clearance af pramipexol. Det bør overvejes at nedsætte pramipexoldosis i tilfælde, hvor disse lægemidler administreres samtidigt med Sifrol.

Kombination med levodopa

Når Sifrol gives i kombination med levodopa, anbefales det at reducere levodopa-dosis og at holde dosis af andre antiparkinson-lægemidler konstant, mens dosis af Sifrol øges.

På grund af en mulig additiv virkning hvis patienterne tager andre sedative lægemidler eller alkohol med pramipexol bør der udvises forsigtighed i sådanne tilfælde (se pkt. 4.4, 4.7 og 4.8).

Antipsykotiske lægemidler

Samtidig behandling med antipsykotiske lægemidler og pramipexol bør undgås (se pkt. 4.4), f.eks. i tilfælde hvor en antagonistisk virkning kan forventes.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Virningen på graviditet og amning hos mennesker er ikke blevet undersøgt. Pramipexol er ikke teratogent i rotter og kaniner, men er embryotoksisk i rotter ved maternotoksiske doser (se pkt. 5.3). Sifrol bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre det er strengt nødvendigt, dvs. hvis de mulige fordele opvejer den potentielle risiko for fostret.

Amning

Da pramipexol hæmmer sekretionen af prolaktin hos mennesker, forventes amningen også at blive hæmmet. Udskillelsen af pramipexol i human mælk er ikke undersøgt. Hos rotter var koncentrationen af radioaktivitet relateret til det aktive stof højere i modermælken end i plasma. På grund af mangel på humane data må Sifrol ikke anvendes under amning. Amningen bør ophøre, hvis der gives Sifrol.

Fertilitet

Der er ikke gennemført studier over påvirkningen af human fertilitet. I dyrestudier påvirkede pramipexol brunstperioden og nedsatte fertiliteten hos hunner som forventet for en dopaminagonist. Disse studier viste ikke tegn på direkte eller indirekte skadelig virkning på fertiliteten hos hanner.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Sifrol kan i væsentlig grad påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Der kan opstå hallucinationer eller somnolens.

Patienter, som bliver behandlet med Sifrol, og som har oplevet somnolens og/eller episoder med pludseligt opstået søvn, bør informeres om, at de skal afstå fra at føre motorkøretøj eller deltage i

aktiviteter, hvor nedsat årvågenhed kan udsætte dem eller andre for alvorlig fare eller død (f.eks. betjening af maskiner), indtil sådanne tilbagevendende episoder og somnolens er ophørt (se også pkt. 4.4, 4.5 og 4.8).

4.8 Bivirkninger

En analyse af poolede placebokontrollerede kliniske studie, omfattende 1.923 patienter i behandling med pramipexol og 1.354 patienter i placebobehandling viste, at rapportering af bivirkninger var hyppigt forekommende i begge grupper. 63 % af patienterne i pramipexolbehandling og 52 % af patienterne i placebobehandling rapporterede mindst én bivirkning.

Hovedparten af bivirkningerne starter sædvanligvis tidligt i behandlingen, og de fleste har tendens til at forsvinde, også selv ved fortsat behandling.

Bivirkningerne er opført efter systemorganklasse og hyppighed (antal patienter, der forventes, at opleve en bivirkning) ved brug af følgende kategorier: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Almindeligste bivirkninger ved Parkinsons sygdom

De mest almindeligt ($\geq 5\%$) rapporterede bivirkninger hos patienter med Parkinsons sygdom, som oftere ses efter behandling med pramipexol end efter behandling med placebo er kvalme, dyskinesi, hypotension, svimmelhed, somnolens, søvnløshed, forstoppelse, hallucinationer, hovedpine og træthed. Forekomsten af somnolens var større ved doser højere end 1,5 mg pramipexol salt/dag (se pkt. 4.2). Dyskinesi ses hyppigere i kombination med levodopa. Hypotension kan forekomme i begyndelsen af behandlingen, specielt hvis pramipexol optitreres for hurtigt.

Tabel 1: Parkinsons sygdom

Kropssystem	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)	Ikke kendt
Infektioner og parasitære sygdomme			pneumoni		
Det endokrine system			uhensigtsmæssig udskillelse af antidiuretisk hormon ¹		
Psykiske forstyrrelser		søvnløshed, hallucinationer, unormale drømme, konfusion usædvanlig adfærd med symptomer på manglende impuls kontrol og tvangshandlinger	overdrevent indkøbsmønster, ludomani, rastløshed, hyperseksualitet, vrangforestillinger, ændring af libido, paranoia, delirium, uhæmmet fødeindtagelse ¹ , hyperfagi ¹	mani	
Nervesystemet	somnolens, svimmelhed, dyskinesi	hovedpine	pludselig opstået søvn, amnesi, hyperkinesi, synkope		

Øjne		synsnedsættelse herunder diplopi, sløret syn og nedsat synsskarphed			
Hjerte			hjertesvigt ¹		
Vaskulære sygdomme		hypotension			
Luftveje, thorax og mediastinum			dyspnø, hikke		
Mave-tarm- kanalen	kvalme	forstoppelse, opkastning			
Hud og subkutane væv			overfølsomhed, pruritus, udslæt		
Det reproduktive system og mammar				spontan erektion af penis	
Almene symptomer og reaktioner på administrations stedet		træthed, perifere ødemer			dopamin- agonist- abstinens- syndrom inklusive apati, angst, depression, træthed, svedtendens og smerter
Undersøgelser		vægttab samt nedsat appetit	vægtøgning		

¹ Denne bivirkning er observeret efter markedsføring. Med 95 % sikkerhed er hyppighedskategorien ikke højere end "ikke almindelig" men kan være lavere. En præcis estimering af hyppighed er ikke mulig, da bivirkningen ikke fandtes i en database med data for kliniske studier med 2.762 patienter med Parkinsons sygdom behandlet med pramipexol.

Almindeligste bivirkninger ved *restless legs*-syndrom

De mest almindeligt ($\geq 5\%$) rapporterede bivirkninger hos patienter med *restless legs-syndrom*, er kvalme, hovedpine, svimmelhed og træthed. Kvalme og træthed blev oftere rapporteret hos kvindelige patienter behandlet med Sifrol (henholdsvis 20,8 % og 10,5 %) sammenlignet med mandlige patienter (henholdsvis 6,7 % og 7,3 %).

Tabel 2: *Restless legs*-syndrom

Kropssystem	Meget almindelig (≥1/10)	Almindelig (≥1/100 til <1/10)	Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100)	Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)	Ikke kendt
Infektioner og parasitære sygdomme			pneumoni ¹		
Det endokrine system			uhensigtsmæssig udskillelse af antidiuretisk hormon ¹		
Psykiske forstyrrelser		søvnløshed, unormale drømme	rastløshed, konfusion, hallucinationer, ændring af libido, vrangsforestillinger ¹ , hyperfagi ¹ , paranoia ¹ , mani ¹ , delirium ¹ , usædvanlig adfærd med symptomer på manglende impulskontrol og tvangshandlinger ¹ , (såsom overdrevent indkøbsmønster, ludomani, hyperseksualitet, uhæmmet fødeindtagelse)		
Nervesystemet	<i>restless legs</i> -augmentationsyndrom	hovedpine, svimmelhed, somnolens	pludseligt opstået søvn, synkope, dyskinesi, amnesi ¹ , hyperkinesi		
Øjne			synsnedsættelse herunder nedsat synsskarphed, diplopi, sløret syn		
Hjerte			hjertesvigt ¹		
Vaskulære sygdomme			hypotension		
Luftveje, thorax og mediastinum			dyspnø, hikke		
Mave-tarmkanalen	kvalme	forstoppelse, opkastning			
Hud og subkutane væv			overfølsomhed, pruritus, udslæt		

Det reproduktive system og mammae				spontan erektion af penis	
Almene symptomer og reaktioner på administration sstedet		træthed	perifere ødemer		dopamin-agonist-abstinenssyndrom inklusive apati, angst, depression, træthed, svedtendens, smerter
Undersøgelser			vægttab samt nedsat appetit, vægtøgning		

¹ Denne bivirkning er observeret efter markedsføring. Med 95 % sikkerhed er frekvenskategorien ikke højere end ”ikke almindelig” og kan være lavere. En præcis estimering af frekvens er ikke mulig, da bivirkningen ikke fandtes i en database med data for kliniske studie med 1.395 patienter med *Restless Legs*-syndrom behandlet med pramipexol.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Somnolens

Det er almindeligt, at pramipexolbehandling er forbundet med somnolens, men det er ikke almindeligt, at det er forbundet med somnolens i dagtimerne og pludseligt opståede søvnepisoder (se også pkt. 4.4).

Ændring af libido

Pramipexol kan i ikke almindelige tilfælde være forbundet med ændringer i libido (øget eller nedsat).

Manglende impuls kontrol

Ludomani, forøget libido, hyperseksualitet og tvangshandlinger, der fører til overdrevent indkøbsmønster og uhæmmet og overdreven madindtagelse, kan forekomme hos patienter i behandling med dopaminagonister, herunder Sifrol (se pkt. 4.4).

I et retrospektivt screening- og case-kontrol-tværsnitsstudie med 3.090 Parkinsonpatienter fik 13,6 % af alle patienter behandlet med dopaminerge eller non-dopaminerge lægemidler symptomer på manglende impuls kontrol i løbet af de sidste 6 måneders behandling. Observerede manifestationer var ludomani, tvangshandling, der førte til overdrevent indkøbsmønster, uhæmmet madindtagelse og hyperseksualitet. De mulige uafhængige risikofaktorer for manglende impuls kontrol omfatter dopaminbehandling, højere doser af dopaminbehandling, en yngre alder (≤ 65 år), at være ugift og en selvrapporert arvelighed for ludomani.

Dopaminagonist-abstinenssyndrom

Ikke-motoriske bivirkninger kan forekomme, når dopaminagonister, inklusive pramipexol, nedtrappes eller seponeres. Symptomer omfatter apati, angst, depression, træthed, svedtendens og smerter (se pkt. 4.4).

Hjertesvigt

Hjertesvigt er rapporteret hos pramipexolbehandlede patienter i kliniske studier og efter markedsføring. I et farmakoepidemiologisk studie var brug af pramipexol associeret med en øget risiko for hjertesvigt sammenlignet med ikke-brug af pramipexol (observeret risikoratio 1,86, 95 % CI 1,21-2,85).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ingen klinisk erfaring med massiv overdosering. De forventede bivirkninger vil relateres til den farmakodynamiske profil for en dopaminagonist herunder kvalme, opkastning, hyperkinesi, hallucinationer, agitation og hypotension. Der er ingen kendt antidot ved overdosering af dopaminagonister. I tilfælde af, at centralnervesystemet synes at være stimuleret, kan et neuroleptisk middel anvendes. Behandling af overdosering kan kræve generel understøttende behandling med udpumpning, intravenøst drop, indgivelse af aktivt kul og elektrokardiografisk overvågning.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Anti-Parkinson-lægemidler, dopaminagonister, ATC-kode: N04BC05

Virkningsmekanisme

Pramipexol er en dopaminreceptoragonist. Det bindes med høj selektivitet og specificitet til undergruppen dopamin D₂-receptorerne og har primært affinitet til D₃-receptorer. Det har fuld intrinsic aktivitet.

Pramipexol lindrer de motoriske mangler forbundet med Parkinsons sygdom ved stimulation af dopaminreceptorer i corpus striatum. Dyrestudier har vist, at pramipexol hæmmer dopaminsyntese, -frigørelse og -omsætning.

Virkningsmekanismen for pramipexol til behandling af *restless legs*-syndrom er ukendt. Neurofarmakologisk evidens foreslår primært involvering af det dopaminerge system.

Farmakodynamisk virkning

Hos frivillige forsøgspersoner fandt man et dosisafhængigt fald i prolaktin. I et klinisk studie med raske, frivillige forsøgspersoner, hvor dosisjustering af Sifrol-depottabletter var hurtigere (hver 3. dag) end anbefalet, op til 3,15 mg pramipexolbase (4,5 mg salt)/dag, blev der observeret en stigning i blodtrykket samt en forøgelse af hjerterytmen. Der er ikke set en tilsvarende virkning i patientstudier.

Klinisk virkning og sikkerhed ved Parkinsons sygdom

Hos patienter reducerer pramipexol tegn og symptomer på idiopatisk Parkinsons sygdom. Placebokontrollerede kliniske studier inkluderede ca. 1.800 patienter på Hoehn & Yahr stadier I-V behandlet med pramipexol. Ud af disse var ca. 1.000 på mere avancerede stadier, de fik ledsagende levodopaterapi og led af motoriske komplikationer.

Ved tidlig og fremskreden Parkinsons sygdom blev virkningen af pramipexol i de kontrollerede kliniske studier opretholdt i ca. 6 måneder. I fortsatte, åbne studier over mere end 3 år var der ikke tegn på aftagende virkning.

I et kontrolleret dobbeltblindt klinisk studie af 2 års varighed, forsinkede initial behandling med pramipexol signifikant fremkomsten af motoriske komplikationer, og reducerede deres forekomst sammenlignet med initial behandling med levodopa. Denne forsinkelse af motoriske komplikationer med pramipexol skal opvejes imod en større bedring af den motoriske funktion med levodopa (målt ved den gennemsnitlige ændring i UPDRS-score). Den samlede incidens af hallucinationer og døsigthed var generelt højere i optitreringsfasen for pramipexol-gruppen. Imidlertid var der ingen signifikant forskel i vedligeholdelsesfasen. Disse punkter skal overvejes ved initiering af pramipexol-

behandling hos patienter med Parkinsons sygdom.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Sifrol i alle undergrupper af den pædiatriske population med Parkinsons sygdom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Klinisk virkning og sikkerhed ved restless legs syndrom

Virksomheden af pramipexol er blevet evalueret i fire placebo kontrollerede kliniske studier hos cirka 1.000 patienter med moderat til meget svær idiopatisk *restless legs-syndrom*.

De primære virkningsparametre var gennemsnitsændringen fra baseline af *restless legs-syndrom* Rating Scale (IRLS) og Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I). For begge primære endepunkt er statistiske signifikante forskelle set for pramipexol-doserne 0,25 mg, 0,5 mg og 0,75 mg (salt) sammenlignet med placebo. Efter 12 ugers behandling var baseline IRLS-scoren forbedret fra 23,5 til 14,1 point for placebo og fra 23,4 til 9,4 point for pramipexol (kombinerede doser). Den justerede gennemsnitsforskel var -4,3 point (CI 95 % -6,4; -2,1 point, p-værdi <0,0001). CGI-I svarrater (forbedret, meget forbedret) var henholdsvis 51,2 % og 72,0 % for placebo og pramipexol (forskel 20 % CI 95 % 8,1 %; 31,8 %, p<0,0005). Virkning blev set ved 0,088 mg base (0,125 mg salt)/dag efter den første uges behandling.

I et placebo-kontrolleret polysomnografi-studie over 3 uger reducerede Sifrol signifikant antallet af periodiske benbevægelser, mens forsøgspersonerne var sengeliggende.

Langtidsvirkningen blev evalueret i et placebokontrolleret klinisk studie. Efter 26 ugers behandling var der en gennemsnitlig justeret reduktion i IRLS total-score på mindst 13,7 og 11,1 point i henholdsvis pramipexol- og placebogruppen med en statistisk signifikant (p = 0,008) gennemsnitlig behandlingsforskel på -2,6. CGI-I-responsraten (meget forbedret, rigtig meget forbedret) var 50,3 % (80/159) og 68,5 % (111/162) for henholdsvis placebo og pramipexol (p = 0,001), svarende til "number needed to treat" (NNT) på 6 patienter (95 %CI: 3,5, 13,4).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Sifrol i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med *restless legs-syndrom* (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Klinisk virkning og sikkerhed ved Tourettes sygdom

Virksomheden af pramipexol (0,0625-0,5 mg/dag) hos pædiatriske patienter mellem 6-17 år med Tourettes sygdom blev evalueret i et 6-ugers, dobbeltblindt, randomiseret, placebokontrolleret fleksibelt dosis-studie. I alt blev 63 patienter randomiseret (43 til pramipexol, 20 til placebo). Det primære endepunkt var ændring fra baseline i Total Tic Score (TTS) på Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS). Der blev ikke observeret nogen forskel på pramipexol og placebo for hverken det primære endepunkt eller for nogen af de sekundære endepunkter inklusive YGTSS total score, Patient Global Impression of Improvement (PGI-I), Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I) eller Clinical Global Impressions of Severity of Illness (CGI-S). Der forekom bivirkninger hos mindst 5 % af patienterne i pramipexolgruppen. Følgende bivirkninger var mere almindelige hos de pramipexolbehandlede patienter end hos de placebobehandlede patienter: Hovedpine (27,9 %, placebo 25,0 %), døsigthed (7,0 %, placebo 5,0 %), kvalme (18,6 %, placebo 10,0 %), opkastning (11,6 %, placebo 0,0 %), øvre abdominalsmerter (7,0 %, placebo 5,0 %), ortostatisk hypotension (9,3 %, placebo 5,0 %), myalgi (9,3 %, placebo 5,0 %), søvnforstyrrelser (7,0 %, placebo 0,0 %), dyspnø (7,0 %, placebo 0,0 %) og infektion i de øvre luftveje (7,0 %, placebo 5,0 %). Andre signifikante bivirkninger, der førte til seponering af forsøgsmedicinen hos de patienter, der fik pramipexol, var konfusionstilstand, taleforstyrrelse og forværret tilstand (se pkt. 4.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Pramipexol absorberes hurtigt og fuldstændigt efter oral administration. Den absolutte biotilgængelighed er større end 90 %, og maksimal plasmakoncentration opnås efter 1-3 timer. Absorptionshastigheden reduceres ved samtidig indtagelse af et måltid, men påvirker ikke den samlede optagelse af pramipexol. Pramipexol udviser lineær kinetik og kun en lille interpatient variation i plasmaniveauet.

Fordeling

Hos mennesket er proteinbindingen af pramipexol meget lav (< 20 %) og fordelingsvoluminet stort (400 l). Høj koncentration i hjernevæv blev observeret hos rotter (omkring 8 gange sammenlignet med plasma).

Biotransformation

Pramipexol metaboliseres kun i ringe omfang hos mennesket.

Elimination

Den væsentligste eliminationsvej er renal udskillelse af ikke-metaboliseret pramipexol. Ca. 90 % af en ¹⁴C-mærket dosis udskilles via nyrerne og mindre end 2 % via fæces. Den totale clearance for pramipexol er omkring 500 ml/min og den renale clearance er omkring 400 ml/min. Eliminationshalveringstiden ($t_{1/2}$) varierer fra 8 timer hos yngre til 12 timer hos ældre.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Studier af toksicitet efter gentagne doser viser, at pramipexol udøver funktionelle virkninger, som hovedsagelig involverer CNS og det kvindelige reproduktionssystem, antagelig stammende fra en overdreven farmakodynamisk virkning af lægemidlet.

Fald i det diastoliske og systoliske blodtryk og hjerterytmen blev fundet i minigrise, og en tendens til en hypotensiv virkning blev set i aber.

Den potentielle virkning af pramipexol på den reproduktive funktion er blevet undersøgt i rotter og kaniner. Pramipexol var ikke teratogen i rotter og kaniner, men var embryotoksisk i rotter ved maternotoksiske doser. Pga. de valgte dyrearter og det begrænsede antal undersøgte parametre er pramipexols bivirkninger i forbindelse med graviditet og mandlig fertilitet ikke fuldt belyst.

Forsinket kønsudvikling er observeret hos rotter (dvs. forsinket præputial separation og forsinket vaginalåbning). Relevansen for mennesker er ukendt.

Pramipexol var ikke genotoksisk. I et karcinogenitets-studie udviklede hanrotter Leydig-celle-hyperplasi og adenomer, pga. pramipexols prolaktinhæmmende virkning. Dette fund er ikke klinisk relevant for mennesket. Samme studie viste tillige, i albinorotter, der fik doser på 2 mg/kg (salt) pramipexol og derover, en sammenhæng med retinal degeneration. Sidstnævnte fund blev hverken observeret i pigmenterede rotter eller i albinomus i et karcinogenitetsstudie over 2 år eller hos nogen anden undersøgt dyreart.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

mannitol
majsstivelse
kolloid vandfri silica
povidon K 25
magnesiumstearat

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

OPA/aluminium/PVC-aluminiumblister.
Hver blisterstrip indeholder 10 tabletter.
Æsker indeholdende 3 eller 10 blisterstrips (30 eller 100 tabletter).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Sifrol 0,088 mg tabletter
EU/1/97/050/001-002

Sifrol 0,18 mg tabletter
EU/1/97/050/003-004

Sifrol 0,35 mg tabletter
EU/1/97/050/011-012

Sifrol 0,7 mg tabletter
EU/1/97/050/005-006

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 14. oktober 1997
Dato for seneste fornyelse: 14. oktober 2007

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Sifrol 0,26 mg depottabletter

Hver depottablet indeholder 0,375 mg pramipexoldihydrochloridmonohydrat, svarende til 0,26 mg pramipexol.

Sifrol 0,52 mg depottabletter

Hver depottablet indeholder 0,75 mg pramipexoldihydrochloridmonohydrat, svarende til 0,52 mg pramipexol.

Sifrol 1,05 mg depottabletter

Hver depottablet indeholder 1,5 mg pramipexoldihydrochloridmonohydrat, svarende til 1,05 mg pramipexol.

Sifrol 1,57 mg depottabletter

Hver depottablet indeholder 2,25 mg pramipexoldihydrochloridmonohydrat, svarende til 1,57 mg pramipexol.

Sifrol 2,1 mg depottabletter

Hver depottablet indeholder 3 mg pramipexoldihydrochloridmonohydrat, svarende til 2,1 mg pramipexol.

Sifrol 2,62 mg depottabletter

Hver depottablet indeholder 3,75 mg pramipexoldihydrochloridmonohydrat, svarende til 2,62 mg pramipexol.

Sifrol 3,15 mg depottabletter

Hver depottablet indeholder 4,5 mg pramipexoldihydrochloridmonohydrat, svarende til 3,15 mg pramipexol.

Bemærk:

Da der i litteraturen refereres til doser af pramipexol i saltformen, er doseringen anført både som pramipexolbase og som pramipexolsalt (i parentes).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Depottabletter

Sifrol 0,26 mg depottabletter

Tabletterne er hvide til råhvide, runde med skrå kanter og er præget med en kode på begge sider (på den ene side med P1 og på den anden side med Boehringer Ingelheim-logo).

Sifrol 0,52 mg depottabletter

Tabletterne er hvide til råhvide, runde med skrå kanter og er præget med en kode på begge sider (på den ene side med P2 og på den anden side med Boehringer Ingelheim-logo).

Sifrol 1,05 mg depottabletter

Tabletterne er hvide til råhvide, ovale, og er præget med en kode på begge sider (på den ene side med P3 og på den anden side med Boehringer Ingelheim-logo).

Sifrol 1,57 mg depottabletter

Tabletterne er hvide til råhvide, ovale, og er præget med en kode på begge sider (på den ene side med P12 og på den anden side med Boehringer Ingelheim-logo).

Sifrol 2,1 mg depottabletter

Tabletterne er hvide til råhvide, ovale, og er præget med en kode på begge sider (på den ene side med P4 og på den anden side med Boehringer Ingelheim-logo).

Sifrol 2,62 mg depottabletter

Tabletterne er hvide til råhvide, ovale, og er præget med en kode på begge sider (på den ene side med P13 og på den anden side med Boehringer Ingelheim-logo).

Sifrol 3,15 mg depottabletter

Tabletterne er hvide til råhvide, ovale, og er præget med en kode på begge sider (på den ene side med P5 og på den anden side med Boehringer Ingelheim-logo).

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Sifrol er indiceret til voksne til behandling af tegn og symptomer på idiopatisk Parkinsons sygdom, alene (uden levodopa) eller i kombination med levodopa i hele sygdomsforløbet herunder i de sene stadier, når virkningen af levodopa klinger af eller bliver ustabil, og svingninger i den terapeutiske virkning opstår (i slutningen af dosen eller ”on off”-svingninger).

4.2 Dosering og administration

Dosering

Sifrol-depottabletter er én-gang-daglig oral formulering af pramipexol.

Initialbehandling

Dosis skal øges gradvist hver 5.-7. dag fra en startdosis på 0,26 mg base (0,375 mg salt)/dag. Forudsat at patienten ikke får uacceptable bivirkninger, skal dosis titreres indtil den maksimale terapeutiske virkning.

Skema for øgning af dosis for Sifrol-depottabletter		
Uge	Døgndosis (mg base)	Døgndosis (mg salt)
1	0,26	0,375
2	0,52	0,75
3	1,05	1,5

Hvis en yderligere øgning af den daglige dosis er nødvendig, bør denne øges med 0,52 mg base (0,75 mg salt) ugentligt op til maksimal døgndosis på 3,15 mg base (4,5 mg salt).

Man skal være opmærksom på, at hyppigheden af døsighed øges ved doser højere end 1,05 mg base (1,5 mg salt)/dag (se pkt. 4.8).

Patienter, der i forvejen tager Sifrol-tabletter, kan fra dag til dag skifte til den samme daglige dosis af Sifrol-depottabletter. Afhængigt af patientens terapeutiske respons kan dosis af Sifrol-depottabletter justeres efterfølgende (se pkt. 5.1).

Vedligeholdelsesdosis

Den daglige dosis bør være mellem 0,26 mg base (0,375 mg salt) og 3,15 mg base (4,5 mg salt). I kliniske titreringsstudier sås en virkning allerede ved en daglig dosis på 1,05 mg base (1,5 mg salt). Yderligere dosisjusteringer bør foretages på basis af klinisk respons og forekomst af bivirkninger. Ca. 5 % af patienterne i de kliniske studier blev behandlet med doser mindre end 1,05 mg base (1,5 mg salt). For patienter med fremskreden Parkinsons sygdom, og hvor en reduktion af levodopa-dosis er tilsigtet, kan pramipexoldoser højere end 1,05 mg base (1,5 mg salt) i døgnet være nyttig. Afhængigt af den enkelte patients respons på behandlingen kan det anbefales, at levodopa-dosis reduceres både under dosisstigning og vedligeholdelsesbehandling med Sifrol (se pkt. 4.5).

Glemte dosis

Hvis patienten glemmer en dosis, bør Sifrol-depottabletter tages inden for 12 timer fra det sædvanlige tidspunkt. Hvis der går mere end 12 timer skal patienten ikke tage den glemte dosis. Den næste dosis skal tages på det sædvanlige tidspunkt den næste dag.

Behandlingsophør

Pludseligt ophør med dopamin-behandling kan føre til udvikling af malignt neuroleptikasyndrom eller dopaminagonist-abstinenssyndrom. Pramipexoldosis bør reduceres med 0,52 mg base (0,75 mg salt)/dag, indtil den daglige dosis er reduceret til 0,52 mg base (0,75 mg salt). Derefter bør dosis reduceres med 0,26 mg base (0,375 mg salt)/dag (se pkt. 4.4). Dopaminagonist-abstinenssyndrom kan stadig forekomme under nedtrapningen, og en midlertidig øgning af dosis kan være nødvendig inden nedtrapningen genoptages (se pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion

Eliminationen af pramipexol er afhængig af nyrefunktionen. Følgende dosisregimer foreslås som begyndelsesterapi:

Ved kreatininclearance over 50 ml/min er reduktion af den daglige dosis eller doseringshyppighed ikke nødvendig.

Ved kreatininclearance mellem 30 og 50 ml/min bør behandlingen starte med 0,26 mg Sifrol-depottabletter hver anden dag. Forsigtighed bør udvises, og omhyggelig vurdering af det terapeutiske respons samt tolerabilitet bør foretages inden dosis optrappes til dosering hver dag efter 1 uge. Hvis yderligere dosisøgning er nødvendig, bør dosis øges med 0,26 mg pramipexolbase/uge op til en maksimal dosis på 1,57 mg pramipexolbase (2,25 mg salt)/dag.

Ved behandling af patienter med en kreatininclearance mindre end 30 ml/min anbefales det ikke at anvende Sifrol-depottabletter, da der ikke findes data for denne patientpopulation. Anvendelse af Sifrol-tabletter bør overvejes i stedet.

Hvis nyrefunktionen aftager under vedligeholdelsesbehandlingen, bør ovennævnte anbefalinger følges.

Nedsat leverfunktion

Dosisreduktion er sandsynligvis ikke nødvendig for patienter med nedsat leverfunktion, da omkring 90 % af det absorberede aktive stof udskilles via nyrerne. Den potentielle indflydelse af nedsat leverfunktion på Sifrols farmakokinetik kendes ikke.

Pædiatrisk population

Sifrols sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt. Det er ikke relevant at anvende Sifrol-depottabletter hos den pædiatriske population til indikationen Parkinsons sygdom.

Administration

Tabletterne bør synkes hele med vand og må ikke tygges, deles eller knuses. Tabletterne kan både tages sammen med mad og alene. De bør indtages på samme tidspunkt af dagen.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Når Sifrol ordineres til en patient med Parkinsons sygdom og nedsat nyrefunktion bør dosis reduceres, i henhold til pkt. 4.2.

Hallucinationer

Hallucinationer er en kendt bivirkning ved behandling med dopaminagonister og levodopa. Patienterne bør informeres om, at hallucinationer (hyppigst visuelle) kan forekomme.

Dyskinesi

Ved fremskreden Parkinsons sygdom kan dyskinesi forekomme i optitreringsfasen med Sifrol, når det gives i kombination med levodopa. I disse tilfælde bør levodopa-dosis reduceres.

Dystoni

Der er en gang imellem rapporteret om aksial dystoni, herunder antecollis, camptocormia og pleurothotonus (Pisa-syndrom) hos patienter med Parkinsons sygdom efter påbegyndelse af behandling med eller efter gradvis dosisøgning af pramipexol. Selvom dystoni kan være et symptom på Parkinsons sygdom, er symptomerne hos disse patienter bedret efter reduktion eller seponering af pramipexol. Hvis der opstår dystoni, bør det dopaminerge medicineringsregime gennemgås og en justering af pramipexol-dosen overvejes.

Pludseligt opståede søvnanfald og somnolens

Pramipexol er blevet forbundet med somnolens (søvnliggende bevidsthedssvækkelse) og episoder med pludseligt opståede søvnanfald, især hos patienter med Parkinsons sygdom. Tilfælde af pludseligt opstået søvn under daglige aktiviteter, i nogle tilfælde uden nogen form for advarsel, har været rapporteret med en hyppighed på ikke almindelig. Patienterne bør informeres om dette, og rådes til forsigtighed, når de fører motorkøretøjer eller betjener maskiner. Patienter, som har oplevet somnolens og/eller en episode med pludseligt opstået søvn, må ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner. En reduktion af dosis eller ophør med behandling kan overvejes. På grund af en mulig additiv virkning, bør forsigtighed udvises, når patienter tager andre sedative lægemidler eller alkohol i kombination med pramipexol (se pkt. 4.5, 4.7 og 4.8).

Manglende impulskontrol

Patienter skal kontrolleres regelmæssigt for evt. udvikling af manglende impulskontrol. Patienter og pårørende bør informeres om, at adfærdsmæssige symptomer på manglende impulskontrol herunder ludomani, forøget libido, hyperseksualitet, tvangshandlinger, der fører til overdrevent indkøbsmønster og uhæmmet og overdreven madindtagelse, kan forekomme hos patienter i behandling med dopaminagonister, herunder Sifrol. Dosisreduktion/gradvis seponering bør overvejes, hvis sådanne symptomer opstår.

Mani og delirium

Patienter bør kontrolleres regelmæssigt for evt. udvikling af mani og delirium. Patienter og pårørende bør informeres om, at mani og delirium kan forekomme hos patienter i behandling med pramipexol. Dosisreduktion/gradvis seponering bør overvejes, hvis sådanne symptomer opstår.

Patienter med psykotiske lidelser

Patienter, som lider af psykotiske lidelser, bør kun behandles med dopaminagonister, hvis de potentielle fordele opvejer risikoen. Samtidig behandling med antipsykotiske lægemidler og pramipexol bør undgås (se pkt. 4.5).

Oftalmologisk monitorering

Der anbefales oftalmologisk undersøgelse med regelmæssige mellemrum eller hvis der opstår synsabnormaliteter.

Alvorlig kardiovaskulær sygdom

Forsigtighed tilrådes i tilfælde af alvorlig kardiovaskulær sygdom. Det anbefales at monitorere blodtrykket, særlig i starten af behandlingen, pga. risikoen for postural hypotension i forbindelse med dopaminbehandling.

Maligt neuroleptikasyndrom

Symptomer, der ligner maligt neuroleptikasyndrom, har været set i forbindelse med pludseligt ophør med dopaminbehandling (se pkt. 4.2).

Dopaminagonist-abstinenssyndrom (DAWS)

DAWS er blevet rapporteret med dopaminagonister, inklusive pramipexol (se pkt. 4.8). Pramipexol bør nedtrappes ved ophør af behandling hos patienter med Parkinsons sygdom (se pkt. 4.2). Begrænsede data antyder, at patienter med manglende impuls kontrol og patienter, der får en høj daglig dosis og/eller høje kumulative doser af dopaminagonister, kan have større risiko for at udvikle DAWS. Abstinenssymptomer kan omfatte apati, angst, depression, træthed, svedtendens og smerter, som ikke responderer på levodopa. Patienter skal informeres om mulige abstinenssymptomer inden nedtrækning og seponering af pramipexol. Patienter skal monitoreres tæt under nedtrækning og seponering. Midlertidig administration af pramipexol ved den lavest effektive dosis kan overvejes, hvis abstinenssymptomerne er svære og/eller vedvarende.

Rester i afføringen

Nogle patienter har rapporteret om rester i afføringen, der kan ligne intakte Sifrol-depottabletter. Hvis patienter indberetter sådan en observation, skal lægen revurdere patientens behandlingsrespons.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Plasmaproteinbinding

Pramipexol er kun i ringe udstrækning bundet til plasmaproteiner (< 20 %), og der er kun set beskedne biotransformation hos mennesker. Derfor er interaktioner med andre lægemidler, der påvirker plasmaproteinbinding eller elimination ved biotransformation, usandsynlig. Da antikolinergika hovedsageligt elimineres via biotransformation, er den potentielle risiko for interaktion begrænset, selvom interaktion med antikolinergika ikke er blevet undersøgt. Der er ingen farmakokinetisk interaktion med selegelin og levodopa.

Inhibitorer/kompetitive hæmmere af den renale eliminationsvej

Cimetidin reducerer den renale clearance af pramipexol med ca. 34 %, antagelig ved en hæmning af det kationiske sekretionstransportsystem i de renale tubuli. Lægemidler, der hæmmer den aktive, renale eliminationsvej eller elimineres via denne vej, såsom cimetidin, amantadin, mexiletin, zidovudin, cisplatin, quinin og procainamid, kan være årsag til interaktioner, resulterende i nedsat clearance af pramipexol. Det bør overvejes at nedsætte pramipexoldosis i tilfælde, hvor disse lægemidler administreres samtidigt med Sifrol.

Kombination med levodopa

Når Sifrol gives i kombination med levodopa, anbefales det at reducere levodopa-dosis og at holde dosis af andre antiparkinson-lægemidler konstant, mens dosis af Sifrol øges.

På grund af en mulig additiv virkning hvis patienterne tager andre sedative lægemidler eller alkohol med pramipexol bør der udvises forsigtighed i sådanne tilfælde (se pkt. 4.4, 4.7 og 4.8).

Antipsykotiske lægemidler

Samtidig behandling med antipsykotiske lægemidler og pramipexol bør undgås (se pkt. 4.4), f.eks. i tilfælde hvor en antagonistisk virkning kan forventes.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Virksomheden på graviditet og amning hos mennesker er ikke blevet undersøgt. Pramipexol er ikke teratogent i rotter og kaniner, men er embryotoksisk i rotter ved maternotoksiske doser (se pkt. 5.3). Sifrol bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre det er strengt nødvendigt, dvs. hvis de mulige fordele opvejer den potentielle risiko for fostret.

Amning

Da pramipexol hæmmer sekretionen af prolaktin hos mennesker, forventes amningen også at blive hæmmet. Udskillelsen af pramipexol i human mælk er ikke undersøgt. Hos rotter var koncentrationen af radioaktivitet relateret til det aktive stof højere i modermælken end i plasma. På grund af mangel på humane data må Sifrol ikke anvendes under amning. Amningen bør ophøre, hvis der gives Sifrol.

Fertilitet

Der er ikke gennemført studier over påvirkningen af human fertilitet. I dyrestudier påvirkede pramipexol brunstperioden og nedsatte fertiliteten hos hunner som forventet for en dopaminagonist. Disse studier viste ikke tegn på direkte eller indirekte skadelig virkning på fertiliteten hos hanner.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Sifrol kan i væsentlig grad påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Der kan opstå hallucinationer eller somnolens.

Patienter, som bliver behandlet med Sifrol, og som har oplevet somnolens og/eller episoder med pludseligt opstået søvn, bør informeres om, at de skal afstå fra at føre motorkøretøj eller deltage i aktiviteter, hvor nedsat årvågenhed kan udsætte dem eller andre for alvorlig fare eller død (f.eks. betjening af maskiner), indtil sådanne tilbagevendende episoder og somnolens er ophørt (se også pkt. 4.4, 4.5 og 4.8).

4.8 Bivirkninger

En analyse af poolede placebokontrollerede kliniske studier, omfattende 1.778 Parkinsonpatienter i behandling med pramipexol og 1.297 patienter i placebobehandling, viste, at bivirkninger var hyppigt rapporteret i begge grupper. 67 % af patienterne i pramipexolbehandling og 54 % af patienterne i placebobehandling rapporterede mindst én bivirkning.

Hovedparten af bivirkningerne starter sædvanligvis tidligt i behandlingen, og de fleste har tendens til at forsvinde, også selv ved fortsat behandling.

Bivirkningerne er opført efter systemorganklasse og hyppighed (antal patienter, der forventes, at opleve en bivirkning) ved brug af følgende kategorier: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjældent ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjældent ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

De mest almindeligt ($\geq 5\%$) rapporterede bivirkninger hos patienter med Parkinsons sygdom, som oftere ses efter behandling med pramipexol end efter behandling med placebo er kvalme, dyskinesi, hypotension, svimmelhed, somnolens, søvnløshed, forstoppelse, hallucinationer, hovedpine og træthed. Forekomsten af somnolens var større ved doser højere end 1,5 mg pramipexol salt/dag (se pkt. 4.2). Dyskinesi ses hyppigere i kombination med levodopa. Hypotension kan forekomme i begyndelsen af behandlingen, specielt hvis pramipexol optitreres for hurtigt.

Kropssystem	Meget almindelig (≥1/10)	Almindelig (≥1/100 til <1/10)	Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100)	Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000)	Ikke kendt
Infektioner og parasitære sygdomme			pneumoni		
Det endokrine system			uhensigtsmæssig udskillelse af antidiuretisk hormon ¹		
Psykiske forstyrrelser		søvnløshed, hallucinationer, unormale drømme, konfusion usædvanlig adfærd med symptomer på manglende impuls kontrol og tvangshandlinger	overdrevent indkøbsmønster, ludomani, rastløshed, hyperseksualitet, vrangforestillinger, ændring af libido, paranoia, delirium, uhæmmet fødeindtagelse ¹ , hyperfagi ¹	mani	
Nervesystemet	somnolens, svimmelhed, dyskinesi	hovedpine	pludselig opstået søvn, amnesi, hyperkinesi, synkope		
Øjne		synsnedsættelse herunder diplopi, sløret syn og nedsat synsskarphed			
Hjerte			hjertesvigt ¹		
Vaskulære sygdomme		hypotension			
Luftveje, thorax og mediastinum			dyspnø, hikke		
Mave-tarmkanalen	kvalme	forstoppelse, opkastning			
Hud og subkutane væv			overfølsomhed, pruritus, udslæt		
Det reproduktive system og mammae				spontan erektion af penis	

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		træthed, perifere ødemer			dopamin-agonist-abstinenssyndrom inklusive apati, angst, depression, træthed, svedtendens, smerter
Undersøgelser		vægttab samt nedsat appetit	vægtøgning		

¹ Denne bivirkning er observeret efter markedsføring. Med 95 % sikkerhed er hyppighedskategorien ikke højere end "ikke almindelig" men kan være lavere. En præcis estimering af hyppighed er ikke mulig, da bivirkningen ikke fandtes i en database med data for kliniske studier med 2.762 patienter med Parkinsons sygdom behandlet med pramipexol.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Somnolens

Det er almindeligt, at pramipexolbehandling er forbundet med somnolens, men det er ikke almindeligt, at det er forbundet med somnolens i dagtimerne og pludseligt opståede søvnepisoder (se også pkt. 4.4).

Ændring af libido

Pramipexol kan i ikke almindelige tilfælde være forbundet med ændringer i libido (øget eller nedsat).

Manglende impulskontrol

Ludomani, forøget libido, hyperseksualitet og tvangshandlinger, der fører til overdrevent indkøbsmønstre og uhæmmet og overdreven madindtagelse, kan forekomme hos patienter i behandling med dopaminagonister, herunder Sifrol (se pkt. 4.4).

I et retrospektivt screening- og case-kontrol-tværsnitstudie med 3.090 Parkinsonpatienter fik 13,6 % af alle patienter behandlet med dopaminerge eller non-dopaminerge lægemidler symptomer på manglende impulskontrol i løbet af de sidste 6 måneders behandling. Observerede manifestationer var ludomani, tvangshandling, der førte til overdrevent indkøbsmønstre, uhæmmet madindtagelse og hyperseksualitet. De mulige uafhængige risikofaktorer for manglende impulskontrol omfatter dopaminbehandling, højere doser af dopaminbehandling, en yngre alder (≤ 65 år), at være ugift og en selvrapporteret arvelighed for ludomani.

Dopaminagonist-abstinenssyndrom

Ikke-motoriske bivirkninger kan forekomme, når dopaminagonister, inklusive pramipexol, nedtrappes eller seponeres. Symptomer omfatter apati, angst, depression, træthed, svedtendens og smerter (se pkt. 4.4).

Hjertesvigt

Hjertesvigt er rapporteret hos pramipexolbehandlede patienter i kliniske studier og efter markedsføring. I et farmakoepidemiologisk studie var brug af pramipexol associeret med en øget risiko for hjertesvigt sammenlignet med ikke-brug af pramipexol (observeret risikoratio 1,86, 95 % CI 1,21-2,85).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ingen klinisk erfaring med massiv overdosering. De forventede bivirkninger vil relateres til den farmakodynamiske profil for en dopaminagonist herunder kvalme, opkastning, hyperkinesi, hallucinationer, agitation og hypotension. Der er ingen kendt antidot ved overdosering af dopaminagonister. I tilfælde af, at centralnervesystemet synes at være stimuleret, kan et neuroleptisk middel anvendes. Behandling af overdosering kan kræve generel understøttende behandling med udpumpning, intravenøst drop, indgivelse af aktivt kul og elektrokardiografisk overvågning.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Anti-Parkinson-lægemidler, dopaminagonister, ATC-kode: N04BC05

Virkningsmekanisme

Pramipexol er en dopaminreceptoragonist. Det bindes med høj selektivitet og specificitet til undergruppen dopamin D₂-receptorerne og har primært affinitet til D₃-receptorer. Det har fuld intrinsisk aktivitet.

Pramipexol lindrer de motoriske mangler forbundet med Parkinsons sygdom ved stimulation af dopaminreceptorer i corpus striatum. Dyrestudier har vist, at pramipexol hæmmer dopaminsyntese, -frigørelse og -omsætning.

Farmakodynamisk virkning

Hos frivillige forsøgspersoner fandt man et dosisafhængigt fald i prolaktin. I et klinisk studie med raske, frivillige forsøgspersoner, hvor dosisjustering af Sifrol-depottabletter var hurtigere (hver 3. dag) end anbefalet, op til 3,15 mg pramipexolbase (4,5 mg salt)/dag, blev der observeret en stigning i blodtrykket samt en forøgelse af hjerterytmen. Der er ikke set en tilsvarende virkning i patientstudier.

Klinisk virkning og sikkerhed ved Parkinsons sygdom

Hos patienter reducerer pramipexol tegn og symptomer på idiopatisk Parkinsons sygdom. Placebokontrollerede kliniske studier inkluderede ca. 1.800 patienter på Hoehn & Yahr stadier I-V behandlet med pramipexol. Ud af disse var ca. 1.000 på mere avancerede stadier, de fik ledsagende levodopaterapi og led af motoriske komplikationer.

Ved tidlig og fremskreden Parkinsons sygdom blev virkningen af pramipexol i de kontrollerede kliniske studier opretholdt i ca. 6 måneder. I fortsatte, åbne studier over mere end 3 år var der ikke tegn på aftagende virkning.

I et kontrolleret dobbeltblindt klinisk studie af 2 års varighed, forsinkede initial behandling med pramipexol signifikant fremkomsten af motoriske komplikationer, og reducerede deres forekomst sammenlignet med initial behandling med levodopa. Denne forsinkelse af motoriske komplikationer med pramipexol skal opvejes imod en større bedring af den motoriske funktion med levodopa (målt ved den gennemsnitlige ændring i UPDRS-score). Den samlede incidens af hallucinationer og døsigthed var generelt højere i optitreringsfasen for pramipexol-gruppen. Imidlertid var der ingen signifikant forskel i vedligeholdelsesfasen. Disse punkter skal overvejes ved initiering af pramipexol-behandling hos patienter med Parkinsons sygdom.

Sikkerhed og virkning af Sifrol-depottabletter ved behandling af Parkinsons sygdom blev undersøgt i et multinationalt klinisk udviklingsprogram bestående af 3 randomiserede, kontrollerede studier. To af studierne blev udført hos patienter med tidlig Parkinsons sygdom, og det 3. studie blev udført hos patienter med fremskreden Parkinsons sygdom.

Et dobbeltblindet, placebokontrolleret studie med 539 patienter med tidlig Parkinsons sygdom viste, at Sifrol-depottabletter havde en bedre virkning (superior) end placebo efter 18 ugers behandling på både det primære (UPDRS del II+III-score) og vigtigste sekundære (CGI-I og PGI-I responderhastigheder) endepunkter for virkning. Virkningen blev påvist bevaret hos patienter behandlet i 33 uger. Sifrol-depottabletter var non-inferiore i forhold til pramipexol-tabletter med hurtig udløsning, vurderet ud fra UPDRS del II+III-score ved uge 33.

Et dobbeltblindet, placebokontrolleret studie med 517 patienter med fremskreden Parkinsons sygdom, som samtidig blev behandlet med levodopa, viste, at Sifrol-depottabletter havde en bedre virkning (superior) end placebo efter 18 ugers behandling på både det primære (UPDRS del II+III) og vigtigste sekundære (off-time) endepunkter for virkning.

Virksomheden og tolerabiliteten hos patienter, som fra dag til dag skiftede behandling fra Sifrol-tabletter til Sifrol-depottabletter med den samme daglige dosis, blev undersøgt i et dobbeltblindt klinisk studie hos patienter med tidlig udvikling af Parkinsons sygdom.

Virksomheden blev bevaret hos 87 ud af 103 patienter, som skiftede til Sifrol-depottabletter. Ud af disse 87 patienter fik 82,8 % uændret dosis, 13,8 % fik forøget dosis og 3,4 % fik nedsat dosis.

Hos halvdelen af de 16 patienter, som ikke opfyldte kriteriet for vedvarende virkning i UPDRS del II+III-score, blev ændringen fra baseline betragtet som ikke klinisk relevant.

Kun en patient, som skiftede til Sifrol-depottabletter, fik en lægemiddelrelateret bivirkning, der medførte seponering.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Sifrol i alle undergrupper af den pædiatriske population med Parkinsons sygdom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Pramipexol absorberes fuldstændigt efter oral administration. Den absolutte biotilgængelighed er større end 90 %.

Et fase I-studie, hvor pramipexol-tabletter med hurtig udløsning blev sammenlignet med pramipexol-depottabletter i fastende tilstand, viste ækvivalens mellem den minimale og maksimale plasmakoncentration (C_{\min} , C_{\max}) og eksponering (AUC) for samme daglige dosis af Sifrol-depottabletter givet en gang daglig og Sifrol-tabletter givet 3 gange daglig.

Der er set mindre hyppige svingninger i plasmakoncentrationen for pramipexol i løbet af 24 timer for Sifrol-depottabletter givet en gang daglig, end for Sifrol-tabletter givet 3 gange daglig.

Den maksimale plasmakoncentration opnås ca. 6 timer efter administration af Sifrol-depottabletter givet en gang daglig. Steady-state for eksponering opnås senest 5 dage efter kontinuerlig dosering.

Samtidig indtagelse af mad påvirker generelt ikke biotilgængeligheden af pramipexol. Ved indtagelse af fedtholdige måltider hos raske frivillige forsøgspersoner er der set en stigning i den maksimale plasmakoncentration (C_{\max}) på ca. 24 % efter administration af en enkelt dosis og ca. 20 % efter flere doser. C_{\max} blev desuden forsinket 2 timer. Den totale eksponering (AUC) blev ikke påvirket ved samtidig fødeindtagelse. Stigningen i C_{\max} vurderes ikke at være klinisk relevant. I de fase III-studier, hvor sikkerhed og virkning af Sifrol-depottabletter blev klarlagt, blev patienterne instrueret i at tage studiemedicinen uden hensyntagen til fødeindtagelse.

AUC bliver ikke påvirket af kropsvægten, men det gør fordelingsvolumen og dermed den maksimale koncentration, C_{\max} . Et vægttab på 30 kg viste en C_{\max} -stigning på 45 %. I fase III-studier hos Parkinsonpatienter blev det ikke observeret, at kropsvægt har nogen klinisk relevant påvirkning på den terapeutiske virkning og tolerabiliteten af Sifrol-depottabletter.

Pramipexol udviser lineær kinetik og kun en lille interpatient variation i plasmaniveauet.

Fordeling

Hos mennesket er proteinbindingen af pramipexol meget lav (< 20 %) og fordelingsvoluminet stort (400 l). Høj koncentration i hjernevæv blev observeret hos rotter (omkring 8 gange sammenlignet med plasma).

Biotransformation

Pramipexol metaboliseres kun i ringe omfang hos mennesket.

Elimination

Den væsentligste eliminationsvej er renal udskillelse af ikke-metaboliseret pramipexol. Ca. 90 % af en ¹⁴C-mærket dosis udskilles via nyrerne og mindre end 2 % via fæces. Den totale clearance for pramipexol er omkring 500 ml/min og den renale clearance er omkring 400 ml/min. Eliminationshalveringstiden (t_{1/2}) varierer fra 8 timer hos yngre til 12 timer hos ældre.

5.3 Non-klinske sikkerhedsdata

Studier af toksicitet efter gentagne doser viser, at pramipexol udøver funktionelle virkninger, som hovedsagelig involverer CNS og det kvindelige reproduktionssystem, antagelig stammende fra en overdreven farmakodynamisk virkning af lægemidlet.

Fald i det diastoliske og systoliske blodtryk og hjerterytmen blev fundet i minigrise, og en tendens til en hypotensiv virkning blev set i aber.

Den potentielle virkning af pramipexol på den reproduktive funktion er blevet undersøgt i rotter og kaniner. Pramipexol var ikke teratogen i rotter og kaniner, men var embryotoksisk i rotter ved maternotoksiske doser. Pga. de valgte dyrearter og det begrænsede antal undersøgte parametre er pramipexols bivirkninger i forbindelse med graviditet og mandlig fertilitet ikke fuldt belyst.

Forsinket kønsudvikling er observeret hos rotter (dvs. forsinket præputial separation og forsinket vaginalåbning). Relevansen for mennesker er ukendt.

Pramipexol var ikke genotoksisk. I et karcinogenitets-studie udviklede hanrotter Leydig-celle-hyperplasi og adenomer, pga. pramipexols prolaktinhæmmende virkning. Dette fund er ikke klinisk relevant for mennesket. Samme studie viste tillige, i albinorotter, der fik doser på 2 mg/kg (salt) pramipexol og derover, en sammenhæng med retinal degeneration. Sidstnævnte fund blev hverken observeret i pigmenterede rotter eller i albinomus i et karcinogenitetsstudie over 2 år eller hos nogen anden undersøgt dyreart.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Hypromellose 2208
majsstivelse
carbomer 941
kolloid vandfri silica
magnesiumstearat

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.
Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

6.5. Emballagetype og pakningsstørrelser

OPA/aluminium/PVC-aluminiumblister.
Hver blisterstrip indeholder 10 depottabletter.
Æsker indeholdende 1, 3 eller 10 blisterstrips (10, 30 eller 100 depottabletter)

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

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

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

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

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

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

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 14. oktober 1997

Dato for seneste fornyelse: 14. oktober 2007

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN
TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 – 61
59320 Ennigerloh
Tyskland

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paris
Frankrig

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sifrol 0,088 mg tabletter
pramipexol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 0,125 mg pramipexoldihydrochloridmonohydrat, svarende til 0,088 mg pramipexol.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 tabletter
100 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Sifrol 0,088 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sifrol 0,088 mg tabletter
pramipexol

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sifrol 0,18 mg tabletter
pramipexol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 0,25 mg pramipexoldihydrochloridmonohydrat, svarende til 0,18 mg pramipexol.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 tabletter
100 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Sifrol 0,18 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sifrol 0,18 mg tabletter
pramipexol

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sifrol 0,35 mg tabletter
pramipexol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 0,5 mg pramipexoldihydrochloridmonohydrat, svarende til 0,35 mg pramipexol.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 tabletter
100 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Sifrol 0,35 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sifrol 0,35 mg tabletter
pramipexol

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sifrol 0,7 mg tabletter
pramipexol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 1,0 mg pramipexoldihydrochloridmonohydrat, svarende til 0,7 mg pramipexol.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 tabletter
100 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Sifrol 0,7 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sifrol 0,7 mg tabletter
pramipexol

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sifrol 0,26 mg depottabletter
pramipexol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver depottablet indeholder 0,375 mg pramipexoldihydrochloridmonohydrat, svarende til 0,26 mg pramipexol.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

10 depottabletter
30 depottabletter
100 depottabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Én gang daglig.
Synkes hele - må ikke tygges, deles eller knuses.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Sifrol 0,26 mg depottabletter

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sifrol 0,26 mg depottabletter
pramipexol

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sifrol 0,52 mg depottabletter
pramipexol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver depottablet indeholder 0,75 mg pramipexoldihydrochloridmonohydrat, svarende til 0,52 mg pramipexol.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

10 depottabletter
30 depottabletter
100 depottabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Én gang daglig.
Synkes hele - må ikke tygges, deles eller knuses.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Sifrol 0,52 mg depottabletter

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sifrol 0,52 mg depottabletter
pramipexol

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sifrol 1,05 mg depottabletter
pramipexol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver depottablet indeholder 1,5 mg pramipexoldihydrochloridmonohydrat, svarende til 1,05 mg pramipexol.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

10 depottabletter
30 depottabletter
100 depottabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Én gang daglig.
Synkes hele - må ikke tygges, deles eller knuses.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Sifrol 1,05 mg depottabletter

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sifrol 1,05 mg depottabletter
pramipexol

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sifrol 1,57 mg depottabletter
pramipexol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver depottablet indeholder 2,25 mg pramipexoldihydrochloridmonohydrat, svarende til 1,57 mg pramipexol.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

10 depottabletter
30 depottabletter
100 depottabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Én gang daglig.
Synkes hele - må ikke tygges, deles eller knuses.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Sifrol 1,57 mg depottabletter

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sifrol 1,57 mg depottabletter
pramipexol

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sifrol 2,1 mg depottabletter
pramipexol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver depottablet indeholder 3 mg pramipexoldihydrochloridmonohydrat, svarende til 2,1 mg pramipexol.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

10 depottabletter
30 depottabletter
100 depottabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Én gang daglig.
Synkes hele - må ikke tygges, deles eller knuses.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Sifrol 2,1 mg depottabletter

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sifrol 2,1 mg depottabletter
pramipexol

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sifrol 2,62 mg depottabletter
pramipexol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver depottablet indeholder 3,75 mg pramipexoldihydrochloridmonohydrat, svarende til 2,62 mg pramipexol.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

10 depottabletter
30 depottabletter
100 depottabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Én gang daglig.
Synkes hele - må ikke tygges, deles eller knuses.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Sifrol 2,62 mg depottabletter

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sifrol 2,62 mg depottabletter
pramipexol

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sifrol 3,15 mg depottabletter
pramipexol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver depottablet indeholder 4,5 mg pramipexoldihydrochloridmonohydrat, svarende til 3,15 mg pramipexol.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

10 depottabletter
30 depottabletter
100 depottabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Én gang daglig.
Synkes hele - må ikke tygges, deles eller knuses.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Sifrol 3,15 mg depottabletter

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sifrol 3,15 mg depottabletter
pramipexol

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Sifrol 0,088 mg tabletter

Sifrol 0,18 mg tabletter

Sifrol 0,35 mg tabletter

Sifrol 0,7 mg tabletter

pramipexol

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Sifrol til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Sifrol
3. Sådan skal du tage Sifrol
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Sifrol indeholder det aktive stof pramipexol, og tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes dopaminagonister, som stimulerer dopaminreceptorerne i hjernen. Stimulering af dopaminreceptorerne udløser nerveimpulser i hjernen, som hjælper med at kontrollere kroppens bevægelser.

Sifrol bruges til

- behandling af voksne patienter med symptomer på Parkinsons sygdom. Sifrol kan tages alene eller i kombination med levodopa (anden medicin til behandling af Parkinsons sygdom)
- behandling af voksne patienter med symptomer på moderat til svær *restless legs-syndrom* (RLS), en sygdom, der giver uro i benene.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Sifrol

Tag ikke Sifrol

- hvis du er allergisk over for pramipexol eller et af de øvrige indholdsstoffer i Sifrol (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Sifrol. Fortæl det til din læge, hvis du har eller har haft eller udvikler nogle sygdomme eller symptomer, især nogle af følgende:

- Nyresygdomme
- Hallucinationer (ser, hører eller føler ting, som ikke er der). De fleste hallucinationer er syns-hallucinationer
- Dyskinesi (f.eks. unormale, ufrivillige bevægelser af arme og ben)

Hvis du har Parkinsons sygdom i fremskreden grad og samtidig behandles med levodopa, kan der være risiko for udvikling af dyskinesi, når Sifrol-dosis øges

- Dystoni (manglende evne til at holde din krop og nakke lige og oprejst (aksial dystoni)). Du kan især opleve, at dit hoved og din nakke falder forover (denne tilstand kaldes antecollis), at din lænd bøjer forover (denne tilstand kaldes camptocormia), eller at din ryg falder til siden (denne tilstand kaldes pleurothotonus eller Pisa-syndrom)
- Søvnighed og episoder med pludseligt indsættende søvn
- Psykoser (f.eks. som ved symptomer på skizofreni)
- Synsnedsættelse. Så længe du er i behandling med Sifrol, anbefales det at få øjnene undersøgt regelmæssigt
- Alvorlige hjerte- eller karsygdomme. Dit blodtryk skal kontrolleres regelmæssigt, især i starten af behandlingen. Dette er for at undgå postural hypotension (et blodtryksfald, når du for eksempel rejser dig op)
- *Restless legs*-augmentationssyndrom (forøgelse af uro i benene). Hvis du oplever, at symptomerne begynder tidligere på aftenen end sædvanligt (eller sågar om eftermiddagen), er mere intense eller omfatter større områder af de berørte legemsdele eller flere legemsdele. Din læge kan nedsætte din dosis eller stoppe behandlingen.

Fortæl din læge, hvis du eller din familie/pårørende bemærker, at du er ved at udvikle trang til at opføre dig på måder, der er usædvanlige for dig, og du ikke kan modstå trangen eller fristelsen til at udføre visse aktiviteter, der kan skade dig selv eller andre. Dette kaldes manglende impuls kontrol og kan omfatte adfærd som ludomani, overdreven madindtagelse eller trang til indkøb, en unormal stor sexlyst eller sex-interesse med en stigning i seksuelle tanker eller følelser. Din læge skal muligvis justere din dosis eller afbryde behandlingen.

Fortæl din læge, hvis du eller din familie/pårørende bemærker, at du er ved at udvikle mani (føle sig oprørt, opstemt eller ophidset) eller delirium (nedsat bevidsthed, forvirring eller manglende realitetsopfattelse). Din læge skal muligvis justere din dosis eller afbryde behandlingen.

Fortæl din læge, hvis du oplever symptomer såsom depression, apati, angst, træthed, svedtendens eller smerter, efter at du er stoppet med eller har nedsat dosis i din Sifrol-behandling. Hvis problemet varer længere end et par uger, skal din læge muligvis justere din behandling.

Fortæl det til din læge, hvis du udvikler en manglende evne til at holde din krop og nakke lige og oprejst (aksial dystoni). Hvis dette sker, kan det være, at lægen vil justere eller ændre din medicin.

Børn og unge

Børn og unge under 18 år bør ikke bruge Sifrol.

Brug af andre lægemidler sammen med Sifrol

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Dette gælder også medicin, naturlægemidler, helsekost eller tilskud, som du har fået uden recept.

Du bør undgå at tage medicin mod psykiske lidelser (antipsykotika) sammen med Sifrol.

Vær forsigtig, hvis du tager følgende medicin:

- cimetidin (til at behandle for meget mavesyre og mavesår)
- amantadin (kan anvendes til at behandle Parkinsons sygdom)
- mexitil (til at behandle uregelmæssig hjerterytme, en tilstand, der kaldes ventrikulær arytmie)
- zidovudin (kan anvendes til at behandle erhvervet immundefekt syndrom (aids), en sygdom i immunsystemet hos mennesker)
- cisplatin (til at behandle forskellige typer kræft)
- quinin (kan anvendes til forebyggelse af smertefulde natlige kramper i benene og til behandling af en malariatype kendt som falciparum malaria (ondartet malaria))
- procainamid (til at behandle uregelmæssig hjerterytme)

Hvis du tager levodopa, anbefales det at nedsætte dosis, når du starter behandling med Sifrol.

Vær forsigtig, hvis du tager beroligende medicin eller drikker alkohol, da Sifrol kan påvirke din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Brug af Sifrol sammen med mad, drikke og alkohol

Ved behandling med Sifrol, skal du være forsigtig med indtagelse af alkohol. Sifrol kan enten tages sammen med mad eller alene.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel. Din læge vil tale med dig, om du skal fortsætte med at tage Sifrol.

Det er ukendt, hvilken virkning Sifrol kan have på det ufødte barn. Derfor må du ikke tage Sifrol, hvis du er gravid, medmindre din læge anbefaler dig at gøre det.

Sifrol må ikke anvendes under amning. Sifrol kan nedsætte mælkeproduktionen og kan også overføres til din baby via brystmælk. Hvis du ikke kan undvære Sifrol, bør amningen stoppe.

Spørg din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager nogen form for medicin.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Sifrol kan give hallucinationer (du ser, hører eller føler ting, der ikke er der). Hvis du påvirkes af dette, må du ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Sifrol er blevet forbundet med søvnighed og pludselig indsættende søvn, specielt for Parkinsonpatienter. Du må ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis du oplever disse bivirkninger. Du bør fortælle det til din læge, hvis dette sker.

3. Sådan skal du tage Sifrol

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen. Lægen vil rådgive dig om den rette dosering.

Sifrol-tabletter bør synkes med vand, og kan både tages sammen med eller uden mad.

Parkinsons sygdom

Den daglige dosis skal deles i 3 lige store doser.

I den første uge er den sædvanlige dosis oftest 1 Sifrol 0,088 mg tablet tre gange dagligt (svarende til 0,264 mg om dagen):

	1. uge
Antal tabletter	1 Sifrol 0,088 mg tablet 3 gange om dagen
Total daglig dosis (mg)	0,264

Lægen vil normalt anvise, at den daglige dosis øges hver 5.-7. dag indtil dine symptomer er under kontrol (vedligeholdelsesdosis).

	2. uge	3. uge
Antal tabletter	1 Sifrol 0,18 mg tablet 3 gange om dagen ELLER 2 Sifrol 0,088 mg tabletter 3 gange om dagen	1 Sifrol 0,35 mg tablet 3 gange om dagen ELLER 2 Sifrol 0,18 mg tabletter 3 gange om dagen
Total daglig dosis (mg)	0,54	1,1

Den sædvanlige vedligeholdelsesdosis er 1,1 mg. Det kan imidlertid være nødvendigt at øge din dosis yderligere. I så fald kan lægen øge din tabletdosis op til maksimalt 3,3 mg pramipexol/dag. En lavere vedligeholdelsesdosis på 3 Sifrol 0,088 mg tabletter/dag er også mulig.

	Laveste vedligeholdelsesdosis	Højeste vedligeholdelsesdosis
Antal tabletter	1 Sifrol 0,088 mg tablet 3 gange om dagen	1 Sifrol 0,7 mg tablet og 1 Sifrol 0,35 mg tablet 3 gange om dagen
Total daglig dosis (mg)	0,264	3,15

Patienter med nyresygdomme

Hvis du har en moderat til alvorlig nyresygdom, vil lægen ordinere en lavere dosis. I så fald skal du kun tage tabletter en eller to gange daglig. Hvis din nyresygdom er moderat, er startdosis normalt 1 Sifrol 0,088 mg tablet 2 gange daglig. Hvis din nyresygdom er svær, er startdosis normalt 1 Sifrol 0,088 mg tablet 1 gang daglig.

Restless legs-syndrom (RLS)

Dosis tages normalt én gang dagligt, 2-3 timer før sengetid.

I den første uge er dosis normalt 1 Sifrol 0,088 mg tablet én gang daglig (svarende til 0,088 mg daglig).

	1. uge
Antal tabletter	1 Sifrol 0,088 mg tablet
Total daglig dosis (mg)	0,088

Lægen vil normalt anvise, at den daglige dosis øges hver 4.-7. dag indtil dine symptomer er under kontrol (vedligeholdelsesdosis).

	2. uge	3. uge	4. uge
Antal tabletter	1 Sifrol 0,18 mg tablet ELLER 2 Sifrol 0,088 mg tablet	1 Sifrol 0,35 mg tablet ELLER 2 Sifrol 0,18 mg tabletter ELLER 4 Sifrol 0,088 mg tabletter	1 Sifrol 0,35 mg tablet og 1 Sifrol 0,18 mg tablet ELLER 3 Sifrol 0,18 mg tabletter ELLER 6 Sifrol 0,088 mg tabletter
Total daglig dosis (mg)	0,18	0,35	0,54

Den daglige dosis bør ikke overstige 6 Sifrol 0,088 mg tabletter eller en dosis på 0,54 mg (0,75 mg pramipexolsalt)

Hvis du holder op med at tage tabletterne i mere end et par dage og ønsker at begynde igen, skal du igen begynde med den laveste dosis. Derefter kan din dosis sættes gradvis op igen på samme måde, som du gjorde første gang. Spørg din læge om råd.

Efter 3 måneders behandling bør det vurderes af din læge, om du skal fortsætte med behandlingen.

Patienter med nyresygdomme

Hvis du har en alvorlig nyresygdom, er Sifrol måske ikke den egnede behandling for dig.

Hvis du har taget for meget Sifrol

Hvis du utilsigtet har taget for mange tabletter, skal du

- kontakte lægen eller skadestuen med det samme for rådgivning.
- Du kan opleve opkastning, rastløshed eller nogle af bivirkningerne, der er anført under punkt 4 "Bivirkninger".

Hvis du har glemt at tage Sifrol

Her er ingen grund til bekymring. Spring denne dosis over og tag næste dosis på det sædvanlige tidspunkt. Tag aldrig dobbeltdosis.

Hvis du holder op med at tage Sifrol

Du må ikke holde op med at tage Sifrol uden først at tale med din læge. Hvis det er nødvendigt at holde op med at tage dette lægemiddel, vil lægen nedsætte din dosis gradvist. Dette mindsker risikoen for, at symptomerne forværres.

Hvis du har Parkinsons sygdom, bør du ikke stoppe behandlingen med Sifrol pludseligt, da det kan medføre en sygelig tilstand kaldet malignt neuroleptikasyndrom, der kan udgøre en alvorlig helbredsrisiko. Symptomerne er blandt andet:

- akinesi (nedsat evne til at bevæge musklerne)
- muskelstivhed
- feber
- ustabil blodtryk
- takykardi (øget hjerterytme)
- forvirring
- påvirket bevidsthedstilstand, (f.eks. koma)

Hvis du holder op med eller nedtrapper Sifrol, kan du også udvikle en sygelig tilstand kaldet dopaminagonist-abstinenssyndrom. Symptomerne omfatter depression, apati, angst, træthed, svedtendens eller smerter. Hvis du får disse symptomer, skal du kontakte din læge.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Evalueringen af disse bivirkninger er baseret på de følgende hyppigheder:

Meget almindelig	Kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer
Almindelig	Kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer
Ikke almindelig	Kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer
Sjælden	Kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer
Meget sjælden	Kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer
Ikke kendt	Hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data

Hvis du lider af Parkinsons sygdom, kan du få følgende bivirkninger:

Meget almindelig:

- Dyskinesi (f.eks. unormale, ufrivillige bevægelser af arme og ben)
- Søvnighed
- Svimmelhed
- Kvalme

Almindelig:

- Trang til unormal adfærd
- Hallucinationer (du ser, hører eller føler ting, som ikke er der)
- Forvirring
- Træthed (udmattelse)
- Søvnløshed (insomni)
- Væskeophobning, normalt i benene (perifert ødem)
- Hovedpine
- Hypotension (lavt blodtryk)
- Unormale drømme
- Forstoppelse
- Synsnedsættelse
- Opkastning
- Vægttab, herunder nedsat appetit

Ikke almindelig:

- Paranoia (såsom overdreven frygt for sit helbred)
- Vrangforestillinger
- Udtalt træthed om dagen og episoder med pludselig indsættende søvn
- Amnesi (hukommelsestab)
- Hyperkinesi (øget muskelaktivitet med ufrivillige bevægelser)
- Vægtforøgelse
- Allergiske reaktioner (f.eks. udslæt, kløe, overfølsomhed)
- Besvimelse
- Hjertesvigt (hjerteproblemer, der kan forårsage åndenød eller hævede ankler)*
- U hensigtsmæssig udskillelse af antidiuretisk hormon*
- Rastløshed
- Dyspnø (åndenød)
- Hikke
- Pneumoni (lungebetændelse)
- Manglende evne til at modstå trangen eller fristelsen til at udføre en handling, der kan være skadelig for dig selv eller andre, og som kan omfatte:
 - Stærk trang til at spille (sygelig spilletrang) trods alvorlige personlige og familiemæssige konsekvenser.
 - Ændret eller øget seksuel interesse og adfærd, der vækker stor bekymring hos dig eller andre, for eksempel en øget seksualdrift.
 - Ukontrollerbart overdrevent indkøbsmønster og forbrug.
 - Uhæmmet madindtagelse (spise store mængder mad i en kort periode) eller overdreven madindtagelse (spise mere mad end sædvanligt og mere end nødvendigt for at dække sulten)*
- Delirium (nedsat bevidsthed, forvirring, manglende realitetsopfattelse)

Sjælden:

- Mani (føle sig oprørt, opstemt eller ophidset)
- Spontan erektion af penis

Ikke kendt:

- Efter at du er stoppet med eller har nedsat din Sifrol-behandling: Depression, apati, angst, træthed, svedtendens eller smerter kan forekomme (kaldet dopaminagonist-abstinenssyndrom eller *dopamine agonist withdrawal syndrome - DAWS*).

Fortæl din læge, hvis du oplever nogle af disse adfærdsmønstre; han vil diskutere måder til at håndtere eller mindske symptomerne.

For de bivirkninger, der er markeret med *, er en præcis vurdering af hyppigheden ikke mulig, da disse bivirkninger ikke blev set i kliniske studier med 2.762 patienter behandlet med pramipexol. Hyppighedskategorien er formentlig ikke større end "ikke almindelig".

Hvis du har restless legs-syndrom, kan du få følgende bivirkninger:

Meget almindelig:

- Kvalme
- Symptomer, der begynder tidligere end sædvanligt, er mere intense eller omfatter andre legemsdele (*restless legs-augmentationssyndrom*).

Almindelig:

- Forandring af søvnmønster, såsom søvnløshed (insomni) og søvnighed
- Træthed (udmattelse)
- Hovedpine
- Unormale drømme
- Forstoppelse
- Svimmelhed
- Opkastning

Ikke almindelig:

- Trang til unormal adfærd*
- Hjertesvigt (hjerteproblemer, der kan forårsage åndenød eller hævede ankler)*
- U hensigtsmæssig udskillelse af antidiuretisk hormon*
- Dyskinesi (f.eks. unormale, ufrivillige bevægelser af arme og ben)
- Hyperkinesi (øget muskelaktivitet med ufrivillige bevægelser)*
- Paranoia (f.eks. overdreven frygt for ens eget helbred)*
- Vrangforestillinger*
- Amnesi (hukommelsestab)*
- Hallucinationer (du ser, hører eller føler ting, som ikke er der)
- Forvirring
- Udtalt træthed om dagen og episoder med pludselig indsættende søvn
- Vægtforøgelse
- Hypotension (lavt blodtryk)
- Væskeophobning, normalt i benene (perifert ødem)
- Allergiske reaktioner (f.eks. udslæt, kløe, overfølsomhed)
- Besvimelse
- Rastløshed
- Synsnedsættelse
- Vægttab, herunder nedsat appetit
- Dyspnø (åndenød)
- Hikke
- Pneumoni (lungebetændelse)*
- Manglende evne til at modstå trangen eller fristelsen til at udføre en handling, der kan være skadelig for dig selv eller andre, og som kan omfatte:
 - Stærk trang til at spille (sygelig spilletrang) trods alvorlige personlige og familiemæssige konsekvenser.*

- Ændret eller øget seksuel interesse og adfærd, der vækker stor bekymring hos dig eller andre, for eksempel en øget seksualdrift.*
- Ukontrollerbart overdrevent indkøbsmønster og forbrug.*
- Uhæmmet madindtagelse (spise store mængder mad i en kort periode) eller overdreven madindtagelse (spise mere mad end sædvanligt og mere end nødvendigt for at dække sulten)*
- Mani (føle sig oprørt, opstemt eller ophidset)*
- Delirium (nedsat bevidsthed, forvirring, manglende realitetsopfattelse)*

Sjælden:

- Spontan erektion af penis

Ikke kendt:

- Efter at du er stoppet med eller har nedsat din Sifrol-behandling: Depression, apati, angst, træthed, svedtendens eller smerter kan forekomme (kaldet dopaminagonist-abstinenssyndrom eller *dopamine agonist withdrawal syndrome - DAWS*).

Fortæl din læge, hvis du oplever nogle af disse adfærdsmønstre; han vil diskutere måder til at håndtere eller mindske symptomerne.

For de bivirkninger, der er markeret med *, er en præcis vurdering af hyppigheden ikke mulig, da disse bivirkninger ikke blev set i kliniske studier med 1.395 patienter behandlet med pramipexol. Hyppighedskategorien er formentlig ikke større end ”ikke almindelig”.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte tabletterne mod lys.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Sifrol indeholder:

Aktivt stof: pramipexol.

Hver tablet indeholder 0,088 mg, 0,18 mg, 0,35 mg eller 0,7 mg pramipexol som henholdsvis 0,125 mg, 0,25 mg, 0,5 mg eller 1 mg pramipexoldihydrochloridmonohydrat.

Øvrige indholdsstoffer: manitol, majsstivelse, kolloid vandfri silica, povidon K 25 og

magnesiumstearat.

Udseende og pakningsstørrelser

Sifrol 0,088 mg tabletter er hvide, runde, flade og uden delekærv.

Sifrol 0,18 mg tabletter og Sifrol 0,35 mg tabletter er hvide, ovale og flade. Tabletterne har delekærv på begge sider og kan deles i to lige store dele.

Sifrol 0,7 mg tabletter er hvide, runde og flade. Tabletterne har delekærv på begge sider og kan deles i to lige store dele.

Alle tabletter har Boehringer Ingelheims firmalogo præget på den ene side og koden P6, P7, P8 eller P9 på den anden, hvilket repræsenterer tabletstyrker på henholdsvis 0,088 mg, 0,18 mg, 0,35 mg og 0,7 mg.

Alle styrker af Sifrol findes i blisterstrips af aluminium med 10 tabletter pr. strip. Hver æske indeholder 3 eller 10 blisterstrips (30 eller 100 tabletter). Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 – 61
59320 Ennigerloh
Tyskland

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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 2800

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indlægsseddel: Information til brugeren

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

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Sifrol til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Sifrol
3. Sådan skal du tage Sifrol
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Sifrol indeholder det aktive stof pramipexol, og tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes dopaminagonister, som stimulerer (dopaminreceptorerne i hjernen. Stimulering af dopaminreceptorerne udløser nerveimpulser i hjernen, som hjælper med at kontrollere kroppens bevægelser.

Sifrol bruges til behandling af voksne patienter med symptomer på Parkinsons sygdom. Sifrol kan tages alene eller i kombination med levodopa (anden medicin til behandling af Parkinsons sygdom)

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Sifrol

Tag ikke Sifrol

- hvis du er allergisk over for pramipexol eller et af de øvrige indholdsstoffer i Sifrol (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Sifrol. Fortæl det til din læge, hvis du har eller har haft eller udvikler nogle sygdomme eller symptomer, især nogle af følgende:

- Nyresygdomme
- Hallucinationer (ser, hører eller føler ting, som ikke er der). De fleste hallucinationer er syns-hallucinationer
- Dyskinesi (f.eks. unormale, ufrivillige bevægelser af arme og ben)

Hvis du har Parkinsons sygdom i fremskreden grad og samtidig behandles med levodopa, kan der være risiko for udvikling af dyskinesi, når Sifrol-dosis øges

- Dystoni (manglende evne til at holde din krop og nakke lige og oprejst (aksial dystoni)). Du kan især opleve, at dit hoved og din nakke falder forover (denne tilstand kaldes antecollis), at din lænd bøjer forover (denne tilstand kaldes camptocormia), eller at din ryg falder til siden (denne tilstand kaldes pleurothotonus eller Pisa-syndrom)
- Søvnighed og episoder med pludseligt indsættende søvn
- Psykoser (f.eks. som ved symptomer på skizofreni)
- Synsnedsættelse. Så længe du er i behandling med Sifrol, anbefales det at få øjnene undersøgt regelmæssigt
- Alvorlige hjerte- eller karsygdomme. Dit blodtryk skal kontrolleres regelmæssigt, især i starten af behandlingen. Dette er for at undgå postural hypotension (et blodtryksfald, når du for eksempel rejser dig op)

Fortæl din læge, hvis du eller din familie/pårørende bemærker, at du er ved at udvikle trang til at opføre dig på måder, der er usædvanlige for dig, og du ikke kan modstå trangen eller fristelsen til at udføre visse aktiviteter, der kan skade dig selv eller andre. Dette kaldes manglende impuls kontrol og kan omfatte adfærd som ludomani, overdreven madindtagelse eller trang til indkøb, en unormal stor sexlyst eller sex-interesse med en stigning i seksuelle tanker eller følelser. Din læge skal muligvis justere din dosis eller afbryde behandlingen.

Fortæl din læge, hvis du eller din familie/pårørende bemærker, at du er ved at udvikle mani (føle sig oprørt, opstemt eller ophidset) eller delirium (nedsat bevidsthed, forvirring eller manglende realitetsopfattelse). Din læge skal muligvis justere din dosis eller afbryde behandlingen.

Fortæl din læge, hvis du oplever symptomer såsom depression, apati, angst, træthed, svedtendens eller smerter, efter at du er stoppet med eller har nedsat dosis i din Sifrol-behandling. Hvis problemet varer længere end et par uger, skal din læge muligvis justere din behandling.

Fortæl det til din læge, hvis du udvikler en manglende evne til at holde din krop og nakke lige og oprejst (aksial dystoni). Hvis dette sker, kan det være, at lægen vil justere eller ændre din medicin.

Sifrol-depottabletter er specialfremstillede tabletter, hvor det aktive stof langsomt frigives efter indtagelse af tabletten. Dele af tabletterne kan lejlighedsvis passere gennem systemet og udskilles i afføringen, hvor de kan ligne hele tabletter. Fortæl det til lægen, hvis du finder tabletstykker i din afføring.

Børn og unge

Børn og unge under 18 år bør ikke bruge Sifrol.

Brug af andre lægemidler sammen med Sifrol

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Dette gælder også medicin, naturlægemidler, helsekost eller tilskud, som du har fået uden recept.

Du bør undgå at tage medicin mod psykiske lidelser (antipsykotika) sammen med Sifrol.

Vær forsigtig, hvis du tager følgende medicin:

- cimetidin (til at behandle for meget mavesyre og mavesår)
- amantadin (kan anvendes til at behandle Parkinsons sygdom)
- mexitil (til at behandle uregelmæssig hjerterytme, en tilstand, der kaldes ventrikulær arytmie)
- zidovudin (kan anvendes til at behandle erhvervet immundefekt syndrom (aids), en sygdom i immunsystemet hos mennesker)
- cisplatin (til at behandle forskellige typer kræft)
- quinin (kan anvendes til forebyggelse af smertefulde natlige kramper i benene og til behandling af en malariatype kendt som falciparum malaria (ondartet malaria))
- procainamid (til at behandle uregelmæssig hjerterytme)

Hvis du tager levodopa, anbefales det at nedsætte dosis, når du starter behandling med Sifrol.

Vær forsigtig, hvis du tager beroligende medicin eller drikker alkohol, da Sifrol kan påvirke din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Brug af Sifrol sammen med mad, drikke og alkohol

Ved behandling med Sifrol, skal du være forsigtig med indtagelse af alkohol. Sifrol kan enten tages sammen med mad eller alene.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel. Din læge vil tale med dig, om du skal fortsætte med at tage Sifrol.

Det er ukendt, hvilken virkning Sifrol kan have på det ufødte barn. Derfor må du ikke tage Sifrol, hvis du er gravid, medmindre din læge anbefaler dig at gøre det.

Sifrol må ikke anvendes under amning. Sifrol kan nedsætte mælkeproduktionen og kan også overføres til din baby via brystmælk. Hvis du ikke kan undvære Sifrol, bør amningen stoppe.

Spørg din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager nogen form for medicin.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Sifrol kan give hallucinationer (du ser, hører eller føler ting, der ikke er der). Hvis du påvirkes af dette, må du ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Sifrol er blevet forbundet med søvnighed og pludselig indsættende søvn, specielt for Parkinsonpatienter. Du må ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis du oplever disse bivirkninger. Du bør fortælle det til din læge, hvis dette sker.

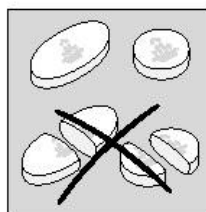
3. Sådan skal du tage Sifrol

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen. Lægen vil rådgive dig om den rette dosering.

Sifrol-depottabletter skal tages en gang daglig, og hver dag på ca. det samme tidspunkt.

Sifrol-tabletter bør synkes hele med vand, og kan både tages sammen med eller uden mad.

Du må ikke tygge, dele eller knuse depottabletterne. Hvis du gør det, er der risiko for overdosering, da medicinen derved kan blive frigivet for hurtigt i kroppen.



I den første uge er den sædvanlige daglige dosis 0,26 mg pramipexol. Lægen vil normalt anviser, at den daglige dosis øges hver 5.-7. dag indtil dine symptomer er under kontrol (vedligeholdelsesdosis).

Skema for stigende doser af Sifrol-depottabletter		
Uge	Daglig dosis (mg)	Antal tabletter
1	0,26	1 Sifrol 0,26 mg depottablet.
2	0,52	1 Sifrol 0,52 mg depottablet, ELLER 2 Sifrol 0,26 mg depottabletter.
3	1,05	1 Sifrol 1,05 mg depottablet, ELLER 2 Sifrol 0,52 mg depottabletter, ELLER 4 Sifrol 0,26 mg depottabletter.

Den sædvanlige vedligeholdelsesdosis er 1,05 mg daglig. Det kan imidlertid være nødvendigt at øge din dosis yderligere. I så fald kan lægen øge din dosis op til maksimalt 3,15 mg pramipexol/dag. En lavere vedligeholdelsesdosis på 1 Sifrol 0,26 mg depottablet/dag er også mulig.

Patienter med nyresygdomme

Hvis du har en nyresygdom, vil din læge eventuelt anbefale dig kun at tage den sædvanlige startsdosis på 0,26 mg depottablet hveranden dag den første uge. Derefter vil din læge muligvis øge dosis til én 0,26 mg depottablet hver dag. Hvis yderligere dosisøgning er nødvendig, vil din læge øge dosis trinvist med 0,26 mg pramipexol.

Hvis du har en alvorlig nyresygdom, kan lægen have behov for at skifte dig til en anden type pramipexolmedicin. Kontakt din læge med det samme, hvis du oplever en forværring i din nyresygdom under behandlingen.

Hvis du skifter fra Sifrol-tabletter med hurtig udløsning (dine almindelig tabletter)

Din læge vil basere din dosis af Sifrol-depottabletter på den dosis af Sifrol-tabletter med hurtig udløsning, som du hidtil har taget.

Tag dine Sifrol-tabletter med hurtig udløsning som normalt dagen før, du skifter. Tag Sifrol-depottabletter den næste morgen, og tag så ikke flere Sifrol-tabletter med hurtig udløsning.

Hvis du har taget for meget Sifrol

Hvis du utilsigtet har taget for mange tabletter, skal du

- kontakte lægen eller skadestuen med det samme for rådgivning.
- Du kan opleve opkastning, rastløshed eller nogle af bivirkningerne, der er anført under punkt 4 "Bivirkninger".

Hvis du har glemt at tage Sifrol

Hvis du har glemt at tage en Sifrol dosis, men kommer i tanke om det inden for 12 timer fra det sædvanlige tidspunkt, hvor du skulle have taget en dosis, skal du straks tage din tablet. Herefter fortsætter du med at tage den næste tablet på sædvanligt tidspunkt.

Hvis der er gået mere end 12 timer, skal du blot tage næste enkelt dosis på det sædvanlige tidspunkt. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Sifrol

Du må ikke holde op med at tage Sifrol uden først at tale med din læge. Hvis det er nødvendigt at holde op med at tage dette lægemiddel, vil lægen nedsætte din dosis gradvist. Dette mindsker risikoen for, at symptomerne forværres.

Hvis du har Parkinsons sygdom, bør du ikke stoppe behandlingen med Sifrol pludseligt, da det kan medføre en sygelig tilstand kaldet malignt neuroleptikasyndrom, der kan udgøre en alvorlig helbredsrisiko. Symptomerne er blandt andet:

- akinesi (nedsat evne til at bevæge musklerne)
- muskelstivhed
- feber
- ustabil blodtryk
- takykardi (øget hjerterytme)
- forvirring
- påvirket bevidsthedstilstand, (f.eks. koma)

Hvis du holder op med eller nedtrapper Sifrol, kan du også udvikle en sygelig tilstand kaldet dopaminagonist-abstinenssyndrom. Symptomerne omfatter depression, apati, angst, træthed, svedtendens eller smerter. Hvis du får disse symptomer, skal du kontakte din læge.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Evalueringen af disse bivirkninger er baseret på de følgende hyppigheder:

Meget almindelig	Kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer
Almindelig	Kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer
Ikke almindelig	Kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer
Sjælden	Kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer
Meget sjælden	Kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer
Ikke kendt	Hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data

Du kan få følgende bivirkninger:

Meget almindelig:

- Dyskinesi (f.eks. unormale, ufrivillige bevægelser af arme og ben)
- Søvnighed
- Svimmelhed
- Kvalme

Almindelig:

- Trang til unormal adfærd
- Hallucinationer (du ser, hører eller føler ting, som ikke er der)
- Forvirring
- Træthed (udmattelse)
- Søvnløshed (insomni)
- Væskehobning, normalt i benene (perifert ødem)
- Hovedpine
- Hypotension (lavt blodtryk)
- Unormale drømme
- Forstoppelse
- Synsnedsættelse
- Opkastning
- Vægttab, herunder nedsat appetit

Ikke almindelig:

- Paranoia (såsom overdreven frygt for sit helbred)
- Vrangforestillinger
- Udtalt træthed om dagen og episoder med pludselig indsættende søvn
- Amnesi (hukommelsestab)
- Hyperkinesi (øget muskelaktivitet med ufrivillige bevægelser)
- Vægtforøgelse
- Allergiske reaktioner (f.eks. udslæt, kløe, overfølsomhed)
- Besvimelse
- Hjertesvigt (hjerteproblemer, der kan forårsage åndenød eller hævede ankler)*
- U hensigtsmæssig udskillelse af antidiuretisk hormon*
- Rastløshed
- Dyspnø (åndenød)
- Hikke
- Pneumoni (lungebetændelse)
- Manglende evne til at modstå trangen eller fristelsen til at udføre en handling, der kan være skadelig for dig selv eller andre, og som kan omfatte:
 - Stærk trang til at spille (sygelig spilletrang) trods alvorlige personlige og familiemæssige konsekvenser.
 - Ændret eller øget seksuel interesse og adfærd, der vækker stor bekymring hos dig eller andre, for eksempel en øget seksualdrift.
 - Ukontrollerbart overdrevent indkøbsmønster og forbrug.
 - U hæmmet madindtagelse (spise store mængder mad i en kort periode) eller overdreven madindtagelse (spise mere mad end sædvanligt og mere end nødvendigt for at dække sulten)*
- Delirium (nedsat bevidsthed, forvirring, manglende realitetsopfattelse)

Sjælden:

- Mani (føle sig oprørt, opstemt eller ophidset)
- Spontan erektion af penis

Ikke kendt:

- Efter at du er stoppet med eller har nedsat din Sifrol-behandling: Depression, apati, angst, træthed, svedtendens eller smerter kan forekomme (kaldet dopaminagonist-abstinenssyndrom eller *dopamine agonist withdrawal syndrome - DAWS*).

Fortæl din læge, hvis du oplever nogle af disse adfærdsmønstre; han vil diskutere måder til at håndtere eller mindske symptomerne.

For de bivirkninger, der er markeret med *, er en præcis vurdering af hyppigheden ikke mulig, da disse bivirkninger ikke blev set i kliniske studier med 2.762 patienter behandlet med pramipexol. Hyppighedskategorien er formentlig ikke større end "ikke almindelig".

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste

dag i den nævnte måned.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Sifrol indeholder:

Aktivt stof: pramipexol.

Hver tablet indeholder 0,26 mg, 0,52 mg, 1,05 mg, 1,57 mg, 2,1 mg, 2,62 mg eller 3,15 mg pramipexol som henholdsvis 0,375 mg, 0,75 mg, 1,5 mg, 2,25 mg, 3 mg, 3,75 mg eller 4,5 mg pramipexoldihydrochloridmonohydrat.

Øvrige indholdsstoffer: hypromellose 2208, majsstivelse, carbomer 941, kolloid vandfri silica, magnesiumstearat.

Udseende og pakningsstørrelser

Sifrol 0,26 mg og 0,52 mg depottabletter er hvide til råhvide, runde og har facetslebne kanter.

Sifrol 1,05 mg, 1,57 mg, 2,1 mg, 2,62 mg og 3,15 mg depottabletter er hvide til råhvide og ovale.

Alle tabletter har Boehringer Ingelheim firmasymbol præget på den ene side og koden P1, P2, P3, P12, P4, P13 eller P5 på den anden side gældende for tablet styrkerne 0,26 mg, 0,52 mg, 1,05 mg, 1,57 mg, 2,1 mg, 2,62 mg og 3,15 mg.

Alle styrker af Sifrol findes i -blisterstrips af aluminium med 10 tabletter pr. strip. Hver æske indeholder 1, 3 eller 10 blisterstrips (10, 30 eller 100 depottabletter). Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 – 61
59320 Ennigerloh
Tyskland

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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 2800

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.