

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

SIFROL 0,088 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 0,125 mg Pramipexoldihydrochlorid 1 H₂O entsprechend 0,088 mg Pramipexol.

SIFROL 0,18 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 0,25 mg Pramipexoldihydrochlorid 1 H₂O entsprechend 0,18 mg Pramipexol.

SIFROL 0,35 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 0,5 mg Pramipexoldihydrochlorid 1 H₂O entsprechend 0,35 mg Pramipexol.

SIFROL 0,7 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 1,0 mg Pramipexoldihydrochlorid 1 H₂O entsprechend 0,7 mg Pramipexol.

Bitte beachten:

Die in der Literatur veröffentlichten Dosierungen von Pramipexol beziehen sich auf die Salzform. Deshalb werden Dosierungen sowohl als Pramipexol-Base als auch als Pramipexol-Salz (in Klammern) angegeben.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

SIFROL 0,088 mg Tabletten

Die Tabletten sind weiß, flach, rund und mit einer Prägung versehen (auf der einen Seite mit dem Code „P6“ und auf der anderen Seite mit dem Boehringer Ingelheim Firmenlogo).

SIFROL 0,18 mg Tabletten

Die Tabletten sind weiß, flach, oval, mit beidseitigen Bruchkerben und mit einer Prägung versehen (auf der einen Seite mit dem Code „P7“ und auf der anderen Seite mit dem Boehringer Ingelheim Firmenlogo).

Die Tabletten können in gleiche Hälften geteilt werden.

SIFROL 0,35 mg Tabletten

Die Tabletten sind weiß, flach, oval, mit beidseitigen Bruchkerben und mit einer Prägung versehen (auf der einen Seite mit dem Code „P8“ und auf der anderen Seite mit dem Boehringer Ingelheim Firmenlogo).

Die Tabletten können in gleiche Hälften geteilt werden.

SIFROL 0,7 mg Tabletten

Die Tabletten sind weiß, flach, rund, mit beidseitigen Bruchkerben und mit einer Prägung versehen (auf der einen Seite mit dem Code „P9“ und auf der anderen Seite mit dem Boehringer Ingelheim Firmenlogo).

Die Tabletten können in gleiche Hälften geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

SIFROL wird angewendet bei Erwachsenen zur symptomatischen Behandlung des idiopathischen Morbus Parkinson, allein (ohne Levodopa) oder in Kombination mit Levodopa, d. h. während des gesamten Krankheitsverlaufs bis hin zum fortgeschrittenen Stadium, in dem die Wirkung von Levodopa nachlässt oder unregelmäßig wird und Schwankungen der therapeutischen Wirkung auftreten (sog. End-of-Dose- oder On-Off-Phänomene).

SIFROL wird angewendet bei Erwachsenen zur symptomatischen Behandlung des mittelgradigen bis schweren idiopathischen Restless-Legs-Syndroms in Dosierungen bis zu 0,54 mg der Base (0,75 mg der Salzform) (siehe Abschnitt 4.2).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Morbus Parkinson

Die Tagesdosis wird, aufgeteilt in drei gleich große Dosen, 3 × täglich eingenommen.

Anfangsbehandlung

Beginnend mit einer Initialdosis von 0,264 mg der Base (0,375 mg der Salzform) pro Tag sollte die Dosis im Intervall von 5-7 Tagen schrittweise erhöht werden. Unter der Voraussetzung, dass keine nicht tolerierbaren Nebenwirkungen auftreten, sollte die Dosis bis zum Erreichen eines maximalen Behandlungserfolges erhöht werden.

Dosissteigerungsschema für SIFROL				
Woche	Dosis (mg Base)	Tagesgesamtdosis (mg Base)	Dosis (mg Salz)	Tagesgesamtdosis (mg Salz)
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

Ist eine weitere Dosissteigerung erforderlich, sollte die Tagesdosis in wöchentlichen Abständen um 0,54 mg der Base (0,75 mg der Salzform) bis zu einer Höchstdosis von 3,3 mg der Base (4,5 mg der Salzform) pro Tag erhöht werden. Es sollte aber beachtet werden, dass die Inzidenz von Schläfrigkeit erhöht ist, wenn die Tagesdosis 1,1 mg der Base (1,5 mg der Salzform) überschreitet (siehe Abschnitt 4.8).

Dauerbehandlung

Die individuelle Pramipexol-Dosis sollte zwischen 0,264 mg der Base (0,375 mg der Salzform) und maximal 3,3 mg der Base (4,5 mg der Salzform) pro Tag liegen. In klinischen Hauptstudien trat während der Dosiserhöhung die Wirksamkeit bereits ab einer Tagesdosis von 1,1 mg der Base (1,5 mg der Salzform) ein. Weitere Dosisanpassungen sollten in Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen und dem Auftreten von Nebenwirkungen vorgenommen werden. In klinischen Studien wurden annähernd 5 % der Patienten mit weniger als 1,1 mg der Base (1,5 mg der Salzform) pro Tag behandelt. Bei fortgeschrittenem Morbus Parkinson kann eine Pramipexol-Dosis von mehr als 1,1 mg der Base (1,5 mg der Salzform) pro Tag bei Patienten nützlich sein, bei denen eine Reduzierung der Levodopa-Dosis angestrebt wird. Es wird empfohlen, sowohl während der Dosiserhöhung als auch während der Dauerbehandlung mit SIFROL die Levodopa-Dosis in Abhängigkeit von der Reaktion des einzelnen Patienten zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.5).

Abbruch der Behandlung

Ein plötzlicher Abbruch einer dopaminergen Behandlung kann zur Entwicklung eines malignen neuroleptischen Syndroms oder eines Dopaminagonistenentzugssyndroms führen. Die Pramipexol-

Dosis sollte schrittweise um 0,54 mg Pramipexol-Base (0,75 mg der Salzform) pro Tag reduziert werden, bis zu einer Tagesdosis von 0,54 mg Pramipexol-Base (0,75 mg der Salzform). Anschließend sollte die Dosis um 0,264 mg Pramipexol-Base (0,375 mg der Salzform) pro Tag reduziert werden (siehe Abschnitt 4.4). Ein Dopaminagonistenentzugssyndrom kann auch während der schrittweisen Reduktion auftreten. Eine vorübergehende Dosiserhöhung kann erforderlich sein, bevor mit der schrittweisen Reduktion fortgefahren wird (siehe Abschnitt 4.4).

Beeinträchtigte Nierenfunktion

Die Ausscheidung von Pramipexol ist von der Nierenfunktion abhängig. Für die Anfangsbehandlung wird folgendes Dosisschema empfohlen:

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance > 50 ml/min ist keine Reduzierung der Tagesdosis oder der Einnahmefrequenz erforderlich.

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 20 und 50 ml/min sollte die initiale Tagesdosis von SIFROL auf zwei getrennte Einnahmen zu je 0,088 mg der Base (0,125 mg der Salzform) aufgeteilt werden (0,176 mg der Base bzw. 0,25 mg der Salzform pro Tag). Eine maximale Tagesdosis von 1,57 mg Pramipexol-Base (2,25 mg der Salzform) darf nicht überschritten werden.

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 20 ml/min sollte die Tagesdosis von SIFROL, beginnend mit 0,088 mg der Base (0,125 mg der Salzform) pro Tag, auf einmal verabreicht werden. Eine maximale Tagesdosis von 1,1 mg Pramipexol-Base (1,5 mg der Salzform) darf nicht überschritten werden.

Kommt es während der Erhaltungstherapie zu einer Abnahme der Nierenfunktion, so sollte die Tagesdosis von SIFROL entsprechend dem Abfall der Kreatinin-Clearance reduziert werden, d. h. bei einer Abnahme der Kreatinin-Clearance um 30 % sollte die SIFROL-Tagesdosis ebenfalls um 30 % reduziert werden. Beträgt die Kreatinin-Clearance 20-50 ml/min, kann die Tagesdosis auf zwei Einnahmen verteilt werden, und bei einer Kreatinin-Clearance < 20 ml/min kann die Tagesdosis auf einmal eingenommen werden.

Beeinträchtigte Leberfunktion

Das Vorhandensein einer Leberinsuffizienz erfordert wahrscheinlich keine Anpassung der Dosis, da ca. 90 % des resorbierten Wirkstoffes über die Nieren ausgeschieden werden. Der mögliche Einfluss einer Leberinsuffizienz auf die Pharmakokinetik von SIFROL wurde jedoch nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von SIFROL bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es gibt im Anwendungsgebiet Morbus Parkinson keinen relevanten Nutzen von SIFROL bei Kindern und Jugendlichen.

Restless-Legs-Syndrom

Die empfohlene Initialdosis von SIFROL beträgt 1 × täglich 0,088 mg der Base (0,125 mg der Salzform), die 2-3 Stunden vor dem Zubettgehen eingenommen wird. Bei Patienten, die eine zusätzliche symptomatische Erleichterung benötigen, kann die Dosis alle 4-7 Tage bis zu einer maximalen Tagesdosis von 0,54 mg der Base (0,75 mg der Salzform) erhöht werden (siehe nachfolgende Tabelle). Es sollte die niedrigste wirksame Dosis angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4 „*Augmentation bei Restless-Legs-Syndrom*“).

Dosierungsschema für SIFROL		
Titrationstufe	1 × tägliche Abenddosis (mg Base)	1 × tägliche Abenddosis (mg Salz)
1	0,088	0,125
2*	0,18	0,25
3*	0,35	0,50
4*	0,54	0,75
* falls erforderlich		

Das Ansprechen des Patienten sollte nach einer Behandlungsdauer von 3 Monaten evaluiert und die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Behandlung überdacht werden. Wird die Behandlung länger als einige Tage unterbrochen, so sollte entsprechend dem oben angeführten Dosierungsschema eine neuerliche Therapie-Einleitung mittels Dosistitration durchgeführt werden.

Abbruch der Behandlung

Da die Tagesdosis für die Behandlung des Restless-Legs-Syndroms 0,54 mg der Base (0,75 mg der Salzform) nicht überschreitet, kann SIFROL ohne schrittweise Reduktion der Dosis abgesetzt werden. In einer Plazebo-kontrollierten Studie über 26 Wochen wurde nach abrupter Beendigung der Behandlung bei 10 % der Patienten (14 von 135) ein Rebound der RLS-Symptome (Verschlechterung des Schweregrades der Symptome im Vergleich zu Studienbeginn) beobachtet. Dieser Effekt trat über alle Dosisstufen hinweg ähnlich ausgeprägt auf.

Beeinträchtigte Nierenfunktion

Die Ausscheidung von Pramipexol ist von der Nierenfunktion abhängig. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance > 20 ml/min ist keine Reduzierung der Tagesdosis erforderlich.

Die Anwendung von SIFROL bei Hämodialyse-Patienten oder Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion wurde nicht untersucht.

Beeinträchtigte Leberfunktion

Das Vorhandensein einer Leberinsuffizienz erfordert keine Anpassung der Dosis, da ca. 90 % des resorbierten Wirkstoffes über die Nieren ausgeschieden werden.

Kinder und Jugendliche

SIFROL wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren aufgrund des Fehlens von Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit.

Tourette-Syndrom

Kinder und Jugendliche

SIFROL wird für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen, weil die Sicherheit und Wirksamkeit bei dieser Patientengruppe nicht belegt ist. SIFROL darf wegen der negativen Nutzen-Risiko-Abwägung beim Tourette-Syndrom bei Kindern und Jugendlichen mit dieser Krankheit nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1).

Art der Anwendung

Die Tabletten sollen zu oder unabhängig von den Mahlzeiten mit Wasser eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wird SIFROL einem Patienten mit Morbus Parkinson mit beeinträchtigter Nierenfunktion verschrieben, sollte die Dosierung entsprechend den Angaben in Abschnitt 4.2 reduziert werden.

Halluzinationen

Halluzinationen sind bekannte Nebenwirkungen bei einer Behandlung mit Dopaminagonisten und Levodopa. Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass (meist visuelle) Halluzinationen auftreten können.

Dyskinesien

Im fortgeschrittenen Stadium des Morbus Parkinson können unter der Kombinationstherapie mit Levodopa während der Initialbehandlung mit SIFROL Dyskinesien vorkommen. Wenn sie auftreten, sollte die Levodopa-Dosis reduziert werden.

Dystonie

Bei Patienten mit Morbus Parkinson wurde nach Einleitung der Therapie mit Pramipexol oder nach schrittweiser Erhöhung der Pramipexol-Dosis gelegentlich eine axiale Dystonie, einschließlich Antecollis, Kamptokormie und Pleurothotonus (Pisa-Syndrom), berichtet. Obwohl eine Dystonie ein Symptom des Morbus Parkinson sein kann, besserten sich die Symptome bei diesen Patienten nach Reduktion der Dosis oder nach Absetzen der Behandlung mit Pramipexol. Falls eine Dystonie auftritt, sollte die dopaminerge Medikation überprüft werden und eine Dosisanpassung für Pramipexol in Betracht gezogen werden.

Plötzliches Einschlafen und Somnolenz

Pramipexol wird mit übermäßiger Schläfrigkeit (Somnolenz) und plötzlichem Einschlafen in Verbindung gebracht, insbesondere bei Patienten mit Morbus Parkinson. Plötzliches Einschlafen während Alltagsaktivitäten, manchmal ohne Wahrnehmung von Warnzeichen, wurde gelegentlich berichtet. Patienten müssen darüber informiert sein und unterrichtet werden, beim Führen von Kraftfahrzeugen oder Bedienen von Maschinen während der Behandlung mit SIFROL Vorsicht walten zu lassen. Patienten, die über Somnolenz und/oder Episoden plötzlichen Einschlafens berichten, müssen vom Führen eines Kraftfahrzeuges oder Bedienen von Maschinen absehen. Darüber hinaus ist eine Dosisreduktion oder eine Beendigung der Therapie zu erwägen. Wegen möglicher additiver Effekte wird zu erhöhter Vorsicht geraten, wenn Patienten andere sedierende Arzneimittel oder Alkohol in Kombination mit Pramipexol einnehmen (siehe Abschnitte 4.5, 4.7 und 4.8).

Impulskontrollstörungen

Die Patienten sollten regelmäßig im Hinblick auf die Entwicklung von Impulskontrollstörungen überwacht werden. Patienten und Betreuer sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass bei Patienten, die mit Dopaminagonisten einschließlich SIFROL behandelt werden, Verhaltensauffälligkeiten im Sinne von Impulskontrollstörungen auftreten können, darunter pathologisches Spielen, gesteigerte Libido, Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder Einkaufen, Essattacken und zwanghaftes Essen. Eine Dosisreduktion oder ein schrittweises Absetzen sollte in Betracht gezogen werden, wenn solche Symptome auftreten.

Manisches Verhalten und Delir

Die Patienten sollten regelmäßig im Hinblick auf die Entwicklung von Manie und Delir überwacht werden. Patienten und Betreuer sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass bei Patienten, die mit Pramipexol behandelt werden, Manie und Delir auftreten können. Eine Dosisreduktion oder ein schrittweises Absetzen sollte in Betracht gezogen werden, wenn solche Symptome auftreten.

Patienten mit psychotischen Störungen

Patienten mit psychotischen Störungen sollten mit Dopaminagonisten nur behandelt werden, wenn der mögliche Nutzen die Risiken überwiegt. Die gleichzeitige Gabe von antipsychotischen Arzneimitteln und Pramipexol sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Augenärztliche Untersuchungen

Augenärztliche Untersuchungen werden in regelmäßigen Abständen empfohlen oder wenn Sehstörungen auftreten.

Schwere kardiovaskuläre Erkrankung

Im Falle einer schweren kardiovaskulären Erkrankung ist Vorsicht geboten. Wegen des allgemeinen Risikos eines lagebedingten Blutdruckabfalls bei dopaminergem Therapie ist es empfehlenswert, den Blutdruck besonders am Anfang der Therapie zu kontrollieren.

Malignes neuroleptisches Syndrom

Symptome, die auf ein malignes neuroleptisches Syndrom hinweisen, sind im Zusammenhang mit dem plötzlichen Absetzen einer dopaminergen Therapie berichtet worden (siehe Abschnitt 4.2).

Dopaminagonistenentzugssyndrom (*dopamine agonist withdrawal syndrome, DAWS*)

Unter Dopaminagonisten einschließlich Pramipexol wurde von DAWS berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Zum Absetzen der Behandlung bei Patienten mit Morbus Parkinson sollte Pramipexol schrittweise reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2). Begrenzte Daten deuten darauf hin, dass das Risiko für ein DAWS bei Patienten mit Impulskontrollstörungen sowie bei Patienten unter hohen Tagesdosen und/oder mit hohen kumulativen Dosen von Dopaminagonisten erhöht sein kann. Die Entzugssymptome können Apathie, Angst, Depression, Müdigkeit, Schwitzen und Schmerzen umfassen und sprechen nicht auf Levodopa an. Vor der schrittweisen Reduktion und dem Absetzen von Pramipexol sollten die Patienten über mögliche Entzugssymptome aufgeklärt werden. Die Patienten sind während der schrittweisen Reduktion und des Absetzens engmaschig zu überwachen. Bei schweren und/oder anhaltenden Entzugssymptomen kann eine vorübergehende erneute Gabe von Pramipexol in der niedrigsten wirksamen Dosis in Betracht gezogen werden.

Augmentation bei Restless-Legs-Syndrom

Die Behandlung des Restless-Legs-Syndroms mit Pramipexol kann zu einer Augmentation führen. Augmentation bedeutet einen früheren abendlichen (oder sogar am Nachmittag) auftretenden Beginn der Symptome, Verstärkung der Symptome und Ausbreitung der Symptome auf andere Extremitäten. Das Risiko einer Augmentation kann mit höherer Dosis steigen. Vor Behandlungsbeginn sollten Patienten über das mögliche Auftreten einer Augmentation informiert und angewiesen werden, beim Auftreten von Symptomen einer Augmentation ihren Arzt zu kontaktieren. Bei Verdacht auf eine Augmentation sollte eine Anpassung der Dosierung auf die niedrigste wirksame Dosis oder ein Absetzen von Pramipexol erwogen werden (siehe Abschnitt 4.2 und 4.8).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Plasmaproteinbindung

Pramipexol ist in sehr geringem Maße (< 20 %) an Plasmaproteine gebunden und wird im Menschen nur geringfügig metabolisiert. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, die die Plasmaproteinbindung oder die Biotransformation beeinflussen, sind daher unwahrscheinlich. Da Anticholinergika hauptsächlich metabolisch ausgeschieden werden, ist die Möglichkeit einer Wechselwirkung begrenzt, obwohl eine Wechselwirkung mit Anticholinergika nicht untersucht wurde. Es gibt keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit Selegilin und Levodopa.

Inhibitoren bzw. Kompetitoren der aktiven renalen Ausscheidung

Cimetidin reduziert die renale Clearance von Pramipexol um annähernd 34 %, wahrscheinlich durch Hemmung des kationischen sekretorischen Transportsystems der renalen Tubuli. Deshalb können Arzneimittel, die diese aktive renale Tubulussekretion hemmen oder auf diesem Wege ausgeschieden werden – wie z. B. Cimetidin, Amantadin, Mexiletin, Zidovudin, Cisplatin, Chinin und Procainamid – mit Pramipexol interagieren und zu einer reduzierten Clearance von Pramipexol führen. Eine Reduzierung der Pramipexol-Dosis sollte in Betracht gezogen werden, wenn diese Arzneimittel zusammen mit SIFROL verabreicht werden.

Kombination mit Levodopa

Bei kombinierter Gabe von SIFROL und Levodopa wird empfohlen, während einer Dosiserhöhung

von SIFROL die Levodopa-Dosis zu verringern und die Dosis anderer Antiparkinson-Therapeutika konstant zu halten.

Wegen möglicher additiver Effekte wird zu erhöhter Vorsicht geraten, wenn Patienten andere sedierende Arzneimittel oder Alkohol in Kombination mit Pramipexol einnehmen (siehe Abschnitte 4.4, 4.7 und 4.8).

Antipsychotische Arzneimittel

Die gleichzeitige Gabe von antipsychotischen Arzneimitteln und Pramipexol sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4), z. B. wenn antagonistische Effekte erwartet werden können.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Auswirkung auf Schwangerschaft und Stillzeit wurde beim Menschen nicht untersucht. Bei Ratten und Kaninchen erwies sich Pramipexol als nicht teratogen, war aber in maternal-toxischen Dosen bei der Ratte für den Embryo toxisch (siehe Abschnitt 5.3). SIFROL sollte während der Schwangerschaft nicht verwendet werden, es sei denn, die Therapie ist unbedingt erforderlich, d. h. der mögliche Nutzen rechtfertigt das potenzielle Risiko für den Fetus.

Stillzeit

Da Pramipexol beim Menschen die Prolaktin-Sekretion inhibiert, ist eine Hemmung der Laktation zu erwarten. Der Übertritt von Pramipexol in die Muttermilch wurde an Frauen nicht untersucht. Bei Ratten war die Konzentration des radioaktiv markierten Wirkstoffes in der Milch höher als im Plasma. Da keine Daten am Menschen vorliegen, sollte SIFROL während der Stillzeit nicht eingenommen werden. Ist eine Anwendung unvermeidbar, sollte abgestillt werden.

Fertilität

Es wurden keine Untersuchungen hinsichtlich der Wirkung auf die menschliche Fertilität durchgeführt. In tierexperimentellen Studien beeinflusste Pramipexol den weiblichen Zyklus und verringerte die weibliche Fertilität – wie von einem Dopaminagonisten zu erwarten ist. Allerdings zeigten diese Untersuchungen keinen Hinweis auf eine direkte oder indirekte schädliche Wirkung hinsichtlich männlicher Fertilität.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

SIFROL kann einen großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

Halluzinationen oder Somnolenz können auftreten.

Patienten, die mit SIFROL behandelt werden und über Somnolenz und/oder plötzliches Einschlafen berichten, müssen angewiesen werden, kein Kraftfahrzeug zu führen oder andere Tätigkeiten auszuüben, bei denen eine Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit sie selbst oder andere dem Risiko schwerwiegender Verletzungen oder des Todes aussetzt (z. B. Bedienen von Maschinen), bis diese wiederkehrenden Einschlafereignisse und die Somnolenz nicht mehr auftreten (siehe auch Abschnitte 4.4, 4.5 und 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Basierend auf der Analyse von gepoolten, Plazebo-kontrollierten Studien mit insgesamt 1 923 Patienten unter Pramipexol und 1 354 Patienten unter Plazebo, wurden Nebenwirkungen in beiden Gruppen häufig berichtet. 63 % der Patienten unter Pramipexol und 52 % der Patienten unter Plazebo berichteten wenigstens eine Nebenwirkung.

Die Mehrheit der Nebenwirkungen beginnt üblicherweise bald nach Therapiebeginn und die meisten

neigen dazu, sich bei fortgesetzter Therapie zurückzubilden.

Innerhalb der Systemorganklassen werden die Nebenwirkungen entsprechend ihrer Häufigkeit (erwartete Zahl der Patienten, bei denen die Reaktion eintritt) in folgenden Kategorien aufgelistet: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); sehr selten ($< 1/10\ 000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Die häufigsten Nebenwirkungen bei Patienten mit Morbus Parkinson

Die am häufigsten ($\geq 5\%$) berichteten Nebenwirkungen bei Patienten mit Morbus Parkinson, die unter Pramipexol häufiger auftraten als unter Plazebo, waren Übelkeit, Dyskinesien, Hypotonie, Schwindel, Somnolenz, Schlaflosigkeit, Obstipation, Halluzinationen, Kopfschmerzen und Müdigkeit. Die Inzidenz für Somnolenz ist bei Tagesdosen über 1,5 mg Pramipexol als Salz erhöht (siehe Abschnitt 4.2). Häufige Nebenwirkungen bei Kombination mit Levodopa waren Dyskinesien. Hypotonie kann zu Behandlungsbeginn auftreten, besonders dann, wenn die Dosistitration von Pramipexol zu schnell erfolgt.

Tabelle 1: Morbus Parkinson

Systemorgan klasse	Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Häufig ($\geq 1/100$, < 1/10)	Gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, < 1/100)	Selten ($\geq 1/10\ 000$, < 1/1\ 000)	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Lungenentzündung		
Endokrine Erkrankungen			inadäquate ADH-Sekretion ¹		
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit Halluzinationen abnorme Träume Verwirrtheitszu- stand Verhaltensauffä- lligkeiten im Sinne von Impulskontroll- störungen und zwanghaftem Verhalten	zwanghaftes Einkaufen pathologisches Spielen Ruhelosigkeit Hypersexualität Wahnvorstellungen Störungen der Libido Paranoia Delir Essattacken ¹ Hyperphagie ¹	Manie	
Erkrankungen des Nervensystem s	Somnole- nz Schwind- el Dyskines- ien	Kopfschmerzen	plötzliches Einschlafen Amnesie Hyperkinesie Synkope		
Augen- erkrankungen		Sehstörungen einschließlich Doppeltsehen verschwommen- es Sehen verminderte Sehschärfe			
Herz- erkrankungen			Herzversagen ¹		
Gefäß- erkrankungen		Hypotonie			

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Dyspnoe Schluckauf		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Obstipation Erbrechen			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			Überempfindlichkeit Pruritus Hautausschlag		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				spontane Peniserektionen	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit periphere Ödeme			Dopamin-agonisten-entzugssyndrom einschließlich Apathie, Angst, Depression, Müdigkeit, Schwitzen und Schmerzen
Untersuchungen		Gewichtsabnahme einschließlich vermindertem Appetit	Gewichtszunahme		

¹ Diese Nebenwirkung wurde nach der Markteinführung beobachtet. Mit 95 %iger Sicherheit ist die Häufigkeitskategorie nicht höher als gelegentlich, sondern kann niedriger sein. Eine präzise Häufigkeitsschätzung ist nicht möglich, da diese Nebenwirkung nicht in einer Datenbank für klinische Studien bei 2 762 Patienten mit Morbus Parkinson, die mit Pramipexol behandelt wurden, auftrat.

Die häufigsten Nebenwirkungen bei Patienten mit Restless-Legs-Syndrom

Die am häufigsten ($\geq 5\%$) berichteten Nebenwirkungen bei Patienten mit Restless-Legs-Syndrom unter Pramipexol waren Übelkeit, Kopfschmerzen, Schwindel und Müdigkeit. Übelkeit und Müdigkeit wurden bei mit SIFROL behandelten weiblichen Patienten häufiger (20,8 % bzw. 10,5 %) berichtet, verglichen mit männlichen Patienten (6,7 % bzw. 7,3 %).

Tabelle 2: Restless-Legs-Syndrom

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Lungenentzündung ¹		
Endokrine Erkrankungen			inadäquate ADH-Sekretion ¹		
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit abnorme Träume	Ruhelosigkeit Verwirrheitszustand Halluzinationen Störungen der Libido Wahnvorstellungen ¹ Hyperphagie ¹ Paranoia ¹ Manie ¹ Delir ¹ Verhaltensauffälligkeiten im Sinne von Impulskontrollstörungen und zwanghaftem Verhalten ¹ (wie zwanghaftes Einkaufen, pathologisches Spielen, Hypersexualität, Essattacken)		
Erkrankungen des Nervensystems	Augmentaton bei Restless-Legs-Syndrom	Kopfschmerzen Schwindel Somnolenz	plötzliches Einschlafen Synkope Dyskinesien Amnesie ¹ Hyperkinesie ¹		
Augenerkrankungen			Sehstörungen einschließlich verminderte Sehschärfe Doppeltsehen verschwommenes Sehen		
Herz-erkrankungen			Herzversagen ¹		
Gefäß-erkrankungen			Hypotonie		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Dyspnoe Schluckauf		
Erkrankungen	Übelkeit	Obstipation			

des Gastrointestinaltrakts		Erbrechen			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			Überempfindlichkeit Pruritus Hautausschlag		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				spontane Peniserektion	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit	periphere Ödeme		Dopaminagonistenentzugssyndrom einschließlich Apathie, Angst, Depression, Müdigkeit, Schwitzen und Schmerzen
Untersuchungen			Gewichtsabnahme einschließlich vermindertem Appetit Gewichtszunahme		

¹ Diese Nebenwirkung wurde nach der Markteinführung beobachtet. Mit 95 %iger Sicherheit ist die Häufigkeitskategorie nicht höher als gelegentlich, sondern kann niedriger sein. Eine präzise Häufigkeitsschätzung ist nicht möglich, da diese Nebenwirkung nicht in einer Datenbank für klinische Studien bei 1 395 Patienten mit Restless-Legs-Syndrom, die mit Pramipexol behandelt wurden, auftrat.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Somnolenz

Pramipexol wurde häufig mit Somnolenz und gelegentlich mit exzessiver Tagesschläfrigkeit und plötzlichem Einschlafen in Verbindung gebracht (siehe auch Abschnitt 4.4).

Störungen der Libido

Die Anwendung von Pramipexol kann gelegentlich mit Störungen der Libido (Zunahme oder Abnahme) verbunden sein.

Impulskontrollstörungen

Pathologisches Spielen (Spielsucht), gesteigerte Libido, Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder Einkaufen, Essattacken und zwanghaftes Essen können bei Patienten auftreten, die mit Dopaminagonisten einschließlich SIFROL behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).

In einer retrospektiven Querschnitts- und Fallkontrollstudie mit 3 090 Patienten mit Morbus Parkinson wurden während der letzten 6 Monate bei 13,6 % aller Patienten unter Behandlung mit dopaminergen und nicht-dopaminergen Substanzen Anzeichen einer Impulskontrollstörung festgestellt. Beobachtet wurden krankhaftes Spielen (Spielsucht), zwanghaftes Einkaufen, Essattacken und zwanghaftes sexuelles Verhalten (Hypersexualität). Mögliche unabhängige Risikofaktoren für Impulskontrollstörungen umfassten die Behandlung mit dopaminergen Substanzen – insbesondere in höheren Dosierungen, niedrigeres Lebensalter (≤ 65 Jahre), Unverheiratetsein und eine selbst berichtete Familienanamnese bezüglich pathologischen Glücksspielverhaltens.

Dopaminagonistenentzugssyndrom

Bei der schrittweisen Reduzierung oder beim Absetzen von Dopaminagonisten wie Pramipexol können nicht-motorische Nebenwirkungen auftreten. Zu den Symptomen gehören Apathie, Angst, Depression, Müdigkeit, Schwitzen und Schmerzen (siehe Abschnitt 4.4).

Herzversagen

In klinischen Studien und Erfahrungen nach der Markteinführung wurde Herzversagen bei Patienten mit Pramipexol berichtet. In einer pharmakoepidemiologischen Studie war die Anwendung von Pramipexol im Vergleich zur Nicht-Einnahme von Pramipexol mit einem erhöhten Risiko für Herzversagen assoziiert (beobachtetes Risikoverhältnis 1,86; 95 %-Konfidenzintervall: 1,21 bis 2,85).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Klinische Erfahrungen mit massiver Überdosierung liegen nicht vor. Zu erwarten sind Nebenwirkungen, die mit dem pharmakodynamischen Profil von Dopaminagonisten zusammenhängen, wie Übelkeit, Erbrechen, Hyperkinesie, Halluzinationen, Agitiertheit und Hypotonie. Ein Antidot zur Behandlung einer Überdosierung von Dopaminagonisten ist nicht bekannt. Treten Symptome einer zentralnervösen Stimulation auf, so kann die Verabreichung eines Neuroleptikums angezeigt sein. Zur Behandlung der Überdosierung können allgemeine unterstützende Maßnahmen, zusammen mit Magenspülung, intravenöser Flüssigkeitsgabe, der Verabreichung von Aktivkohle und EKG-Überwachung, erforderlich sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiparkinsonmittel, Dopaminagonist, ATC-Code: N04BC05

Wirkmechanismus

Pramipexol ist ein Dopaminagonist, der mit hoher Selektivität und Spezifität an Dopaminrezeptoren der D₂-Subfamilie, hier bevorzugt an die D₃-Rezeptoren, bindet. Pramipexol besitzt eine volle intrinsische Wirksamkeit.

Pramipexol verringert die motorischen Störungen des Parkinsonismus durch Stimulierung der Dopaminrezeptoren im Corpus striatum. Tierversuche zeigten, dass Pramipexol die Synthese, Freisetzung und den Turnover des Dopamins hemmt.

Der Wirkmechanismus von Pramipexol bei der Behandlung des Restless-Legs-Syndroms ist unbekannt. Es liegen neuropharmakologische Hinweise auf eine primäre Einbeziehung des dopaminergen Systems vor.

Pharmakodynamische Wirkungen

Untersuchungen an Probanden zeigten eine dosisabhängige Verringerung der Prolaktinkonzentration. In einer klinischen Studie an Probanden, in der SIFROL Retardtabletten schneller als empfohlen (alle 3 Tage) bis auf 3,15 mg Pramipexol-Base (4,5 mg der Salzform) pro Tag auftitriert wurden, wurde ein Anstieg des Blutdrucks und der Herzfrequenz beobachtet. Dieser Effekt wurde in Studien an Patienten nicht beobachtet.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Morbus Parkinson

Pramipexol lindert die Anzeichen und Symptome des idiopathischen Morbus Parkinson. Plazebo-kontrollierte klinische Studien umfassten ca. 1 800 Patienten (Stadium I-V nach Hoehn und Yahr), die mit Pramipexol behandelt wurden. Von diesen waren ca. 1 000 im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium, erhielten eine begleitende Levodopa-Therapie und litten an motorischen Störungen.

In den kontrollierten klinischen Studien blieb die Wirksamkeit von Pramipexol im Frühstadium und im fortgeschrittenen Stadium des Morbus Parkinson ca. 6 Monate erhalten. In offenen Langzeitstudien, die mehr als 3 Jahre andauerten, gab es keine Anzeichen einer abnehmenden Wirksamkeit.

In einer kontrollierten, doppelblinden klinischen Studie über 2 Jahre zeigte eine Erstbehandlung mit Pramipexol, verglichen mit einer Erstbehandlung mit Levodopa, eine signifikante Verzögerung des Einsetzens sowie eine Reduzierung der Häufigkeit von motorischen Komplikationen. Diese Verzögerung der motorischen Komplikationen unter Pramipexol ist abzuwägen gegen eine stärkere Verbesserung der motorischen Funktion unter Levodopa (bezogen auf die mittlere Änderung des UPDRS-Scores). Die Gesamthäufigkeit von Halluzinationen und Somnolenz war während der Einstellungsphase mit Pramipexol allgemein höher, während der Dauerbehandlung gab es jedoch keinen signifikanten Unterschied. Diese Punkte sollten zu Beginn einer Pramipexol-Behandlung bei Patienten mit Morbus Parkinson in Betracht gezogen werden.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für SIFROL eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei Morbus Parkinson gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit beim Restless-Legs-Syndrom

Die Wirksamkeit von Pramipexol wurde in vier Placebo-kontrollierten klinischen Studien bei ca. 1 000 Patienten mit mäßigem bis sehr schwerem idiopathischem Restless-Legs-Syndrom untersucht.

Die mittlere Veränderung des Ausgangswertes der Restless-Legs-Syndrome-Rating-Scale (IRLS) sowie des Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I) waren primäre Wirksamkeitskriterien. Für beide primären Endpunkte wurden statistisch signifikante Unterschiede für die Pramipexol-Gruppen mit den Dosierungen 0,25 mg, 0,5 mg und 0,75 mg Pramipexol als Salz verglichen mit Placebo beobachtet. Nach einer Behandlung von 12 Wochen kam es zu einer Verbesserung des Ausgangswertes des IRLS-Scores von 23,5 auf 14,1 Punkte für Placebo und 23,4 auf 9,4 Punkte für Pramipexol (Dosisgruppen kombiniert). Die angepasste mittlere Differenz betrug -4,3 Punkte (95 %-Konfidenzintervall: -6,4 bis -2,1 Punkte, p-Wert < 0,0001). Die CGI-I-Response-Raten (verbessert, sehr stark verbessert) betragen 51,2 % bzw. 72,0 % für Placebo bzw. Pramipexol (20 % Differenz; 95 %-Konfidenzintervall: 8,1 % bis 31,8 %, p < 0,0005). Die Wirksamkeit wurde mit 0,088 mg der Base (0,125 mg der Salzform) pro Tag nach der ersten Behandlungswoche beobachtet.

In einer Placebo-kontrollierten, 3-wöchigen polysomnographischen Studie reduzierte SIFROL die Anzahl der periodischen Beinbewegungen während der Zeit im Bett signifikant.

Die längerfristige Wirksamkeit wurde in einer Placebo-kontrollierten klinischen Studie untersucht. Nach einer 26-wöchigen Behandlung fand sich eine korrigierte mittlere Reduktion des IRLS-Totalscores um 13,7 Punkte in der Pramipexol-Gruppe bzw. 11,1 Punkte in der Placebo-Gruppe, mit einem statistisch signifikanten (p = 0,008) mittleren Behandlungsunterschied von -2,6. Die CGI-I-Responderraten (deutlich gebessert, sehr deutlich gebessert) waren 50,3 % (80/159) für Placebo beziehungsweise 68,5 % für Pramipexol (111/162), (p = 0,001). Dies entspricht einer NNT (number needed to treat) von 6 Patienten (95 %-Konfidenzintervall: 3,5 bis 13,4).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für SIFROL eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei Restless-Legs-Syndrom gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit beim Tourette-Syndrom

Die Wirksamkeit von Pramipexol (0,0625-0,5 mg/Tag) beim Tourette-Syndrom wurde bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren in einer 6-wöchigen doppelblinden, randomisierten, Plazebo-kontrollierten Studie mit flexibler Dosierung untersucht. Insgesamt 63 Patienten wurden randomisiert (43 Pramipexol, 20 Plazebo). Der primäre Endpunkt war eine Änderung des TTS-Ausgangswertes (TTS = Total Tic Score; Tick-Gesamtscore) der YGTSS (Yale Global Tic Severity Scale). Im Vergleich zu Plazebo wurde für Pramipexol kein Unterschied beobachtet, weder bezüglich des primären Endpunktes noch für einen der sekundären Wirksamkeits-Endpunkte einschließlich des YGTSS-Gesamtscores, PGI-I (Patient Global Impression of Improvement), CGI-I (Clinical Global Impression of Improvement) oder CGI-S (Clinical Global Impression of Severity of Illness). Unerwünschte Ereignisse, welche mindestens bei 5 % der Patienten in der Pramipexol-Gruppe auftraten und häufiger bei den mit Pramipexol behandelten Patienten als in der Plazebo-Gruppe waren, waren: Kopfschmerzen (27,9 %, Plazebo 25,0 %), Somnolenz (7,0 %, Plazebo 5,0 %), Übelkeit (18,6 %, Plazebo 10,0 %), Erbrechen (11,6 %, Plazebo 0,0 %), Oberbauchschmerzen (7,0 %, Plazebo 5,0 %), orthostatische Hypotonie (9,3 %, Plazebo 5,0 %), Muskelschmerzen (9,3 %, Plazebo 5,0 %), Schlafstörungen (7,0 %, Plazebo 0,0 %), Dyspnoe (7,0 %, Plazebo 0,0 %) und Infektion der oberen Atemwege (7,0 %, Plazebo 5,0 %). Andere signifikante unerwünschte Ereignisse, welche bei Patienten, die Pramipexol erhielten, zum Abbruch der Einnahme der Studienmedikation führten, waren Verwirrheitszustand, Sprechstörung und eine Verschlechterung der Beschwerden (siehe Abschnitt 4.2).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Applikation wird Pramipexol rasch und vollständig resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit ist > 90 %. Maximale Plasmakonzentrationen treten nach 1-3 Stunden auf. Bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme verringert sich zwar die Resorptionsrate, die Gesamtresorption bleibt jedoch gleich. Pramipexol verfügt über eine lineare Kinetik. Die Plasmaspiegel weisen nur geringe interindividuelle Schwankungen auf.

Verteilung

Beim Menschen ist die Proteinbindung von Pramipexol sehr gering (< 20 %). Das Verteilungsvolumen ist groß (400 l). Bei Ratten wurde eine hohe Wirkstoffkonzentration im Hirngewebe festgestellt (ca. das 8-fache der Plasmakonzentration).

Biotransformation

Pramipexol wird beim Menschen nur in geringem Maße metabolisiert.

Elimination

Die renale Exkretion von unverändertem Pramipexol stellt den wesentlichsten Eliminationsweg dar. Etwa 90 % des ¹⁴C-markierten Arzneimittels werden über die Nieren ausgeschieden, weniger als 2 % finden sich in den Fäzes. Die Gesamt-Clearance von Pramipexol liegt bei etwa 500 ml/min und die renale Clearance beträgt ca. 400 ml/min. Die Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) variiert zwischen 8 Stunden bei jüngeren Patienten und 12 Stunden bei älteren Menschen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe zeigten, dass Pramipexol hauptsächlich auf das ZNS und die weiblichen Fortpflanzungsorgane eine funktionale Wirkung ausübte, die wahrscheinlich aus einem überschießenden pharmakodynamischen Effekt des Arzneimittels resultierte.

Eine Abnahme des diastolischen und systolischen Blutdrucks und der Herzfrequenz wurde beim Mischschwein beobachtet. Eine Tendenz zur blutdrucksenkenden Wirkung wurde beim Affen festgestellt.

Die potenziellen Wirkungen von Pramipexol auf die Fortpflanzungsfähigkeit wurden an Ratten und Kaninchen untersucht. Bei Ratten und Kaninchen erwies sich Pramipexol als nicht teratogen, war aber

in maternal-toxischen Dosen bei der Ratte für den Embryo toxisch. Aufgrund der Auswahl der Tierarten und der limitierten untersuchten Parameter konnten Nebenwirkungen von Pramipexol auf Schwangerschaft und männliche Fruchtbarkeit nicht ausreichend geklärt werden.

Eine Verzögerung der sexuellen Entwicklung (z. B. Vorhautablösung, vaginale Durchgängigkeit) wurde bei Ratten beobachtet. Die Bedeutung dieser Befunde für den Menschen ist nicht bekannt.

Pramipexol zeigte keine Genotoxizität. In einer Karzinogenitätsstudie entwickelten männliche Ratten Hyperplasien und Adenome der Leydig-Zellen, was mit dem prolaktinhemmenden Effekt von Pramipexol erklärt werden kann. Der Befund ist für den Menschen nicht klinisch relevant. Dieselbe Studie zeigte auch, dass Pramipexol bei einer Dosierung von 2 mg/kg (der Salzform) und höher mit einer Retinadegeneration bei Albinoratten assoziiert war. Letzteres wurde bei pigmentierten Ratten nicht beobachtet, auch nicht in einer 2 Jahre dauernden Karzinogenitätsstudie bei Albinomäusen oder bei anderen untersuchten Spezies.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (Ph. Eur.)
Maisstärke
hochdisperses Siliciumdioxid
Povidon (K25)
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OPA/Aluminium/PVC-Aluminium-Blisterpackungen.
Jeder Blisterstreifen enthält 10 Tabletten.
Packungen mit 3 oder 10 Blisterstreifen (30 oder 100 Tabletten).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

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

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

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 14. Oktober 1997
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 14. Oktober 2007

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

SIFROL 0,26 mg Retardtabletten

Jede Retardtablette enthält 0,375 mg Pramipexoldihydrochlorid 1 H₂O entsprechend 0,26 mg Pramipexol.

SIFROL 0,52 mg Retardtabletten

Jede Retardtablette enthält 0,75 mg Pramipexoldihydrochlorid 1 H₂O entsprechend 0,52 mg Pramipexol.

SIFROL 1,05 mg Retardtabletten

Jede Retardtablette enthält 1,5 mg Pramipexoldihydrochlorid 1 H₂O entsprechend 1,05 mg Pramipexol.

SIFROL 1,57 mg Retardtabletten

Jede Retardtablette enthält 2,25 mg Pramipexoldihydrochlorid 1 H₂O entsprechend 1,57 mg Pramipexol.

SIFROL 2,1 mg Retardtabletten

Jede Retardtablette enthält 3 mg Pramipexoldihydrochlorid 1 H₂O entsprechend 2,1 mg Pramipexol.

SIFROL 2,62 mg Retardtabletten

Jede Retardtablette enthält 3,75 mg Pramipexoldihydrochlorid 1 H₂O entsprechend 2,62 mg Pramipexol.

SIFROL 3,15 mg Retardtabletten

Jede Retardtablette enthält 4,5 mg Pramipexoldihydrochlorid 1 H₂O entsprechend 3,15 mg Pramipexol.

Bitte beachten:

Die in der Literatur veröffentlichten Dosierungen von Pramipexol beziehen sich auf die Salzform. Deshalb werden Dosierungen sowohl als Pramipexol-Base als auch als Pramipexol-Salz (in Klammern) angegeben.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

SIFROL 0,26 mg Retardtabletten

Die Tabletten sind weiß bis beige, rund, mit abgerundeten Kanten und mit einer Prägung versehen (auf der einen Seite mit dem Code „P1“ und auf der anderen Seite mit dem Boehringer Ingelheim Firmenlogo).

SIFROL 0,52 mg Retardtabletten

Die Tabletten sind weiß bis beige, rund, mit abgerundeten Kanten und mit einer Prägung versehen (auf der einen Seite mit dem Code „P2“ und auf der anderen Seite mit dem Boehringer Ingelheim Firmenlogo).

SIFROL 1,05 mg Retardtabletten

Die Tabletten sind weiß bis beige, oval und mit einer Prägung versehen (auf der einen Seite mit dem Code „P3“ und auf der anderen Seite mit dem Boehringer Ingelheim Firmenlogo).

SIFROL 1,57 mg Retardtabletten

Die Tabletten sind weiß bis beige, oval und mit einer Prägung versehen (auf der einen Seite mit dem Code „P12“ und auf der anderen Seite mit dem Boehringer Ingelheim Firmenlogo).

SIFROL 2,1 mg Retardtabletten

Die Tabletten sind weiß bis beige, oval und mit einer Prägung versehen (auf der einen Seite mit dem Code „P4“ und auf der anderen Seite mit dem Boehringer Ingelheim Firmenlogo).

SIFROL 2,62 mg Retardtabletten

Die Tabletten sind weiß bis beige, oval und mit einer Prägung versehen (auf der einen Seite mit dem Code „P13“ und auf der anderen Seite mit dem Boehringer Ingelheim Firmenlogo).

SIFROL 3,15 mg Retardtabletten

Die Tabletten sind weiß bis beige, oval und mit einer Prägung versehen (auf der einen Seite mit dem Code „P5“ und auf der anderen Seite mit dem Boehringer Ingelheim Firmenlogo).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

SIFROL wird angewendet bei Erwachsenen zur symptomatischen Behandlung des idiopathischen Morbus Parkinson, allein (ohne Levodopa) oder in Kombination mit Levodopa, d. h. während des gesamten Krankheitsverlaufs bis hin zum fortgeschrittenen Stadium, in dem die Wirkung von Levodopa nachlässt oder unregelmäßig wird und Schwankungen der therapeutischen Wirkung auftreten (sog. End-of-Dose- oder On-Off-Phänomene).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

SIFROL Retardtabletten sind eine Pramipexol-Formulierung zur 1 × täglichen Einnahme.

Anfangsbehandlung

Beginnend mit einer Initialdosis von 0,26 mg der Base (0,375 mg der Salzform) pro Tag sollte die Dosis im Intervall von 5-7 Tagen schrittweise erhöht werden. Unter der Voraussetzung, dass keine nicht tolerierbaren Nebenwirkungen auftreten, sollte die Dosis bis zum Erreichen eines maximalen Behandlungserfolges erhöht werden.

Dosissteigerungsschema für SIFROL Retardtabletten		
Woche	Tagesdosis (mg Base)	Tagesdosis (mg Salz)
1	0,26	0,375
2	0,52	0,75
3	1,05	1,5

Ist eine weitere Dosissteigerung erforderlich, sollte die Tagesdosis in wöchentlichen Abständen um 0,52 mg der Base (0,75 mg der Salzform) bis zu einer Höchstdosis von 3,15 mg der Base (4,5 mg der

Salzform) pro Tag erhöht werden. Es sollte aber beachtet werden, dass die Inzidenz von Schläfrigkeit erhöht ist, wenn die Tagesdosis 1,05 mg der Base (1,5 mg der Salzform) überschreitet (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten, die bereits SIFROL Tabletten einnehmen, können über Nacht auf die SIFROL Retardtabletten mit der gleichen Tagesdosis umgestellt werden. Nach der Umstellung auf die SIFROL Retardtabletten kann die Dosis entsprechend dem therapeutischen Ansprechen des Patienten angepasst werden (siehe Abschnitt 5.1).

Dauerbehandlung

Die individuelle Pramipexol-Dosis sollte zwischen 0,26 mg der Base (0,375 mg der Salzform) und maximal 3,15 mg der Base (4,5 mg der Salzform) pro Tag liegen. In klinischen Hauptstudien trat während der Dosiserhöhung die Wirksamkeit bereits ab einer Tagesdosis von 1,05 mg der Base (1,5 mg der Salzform) ein. Weitere Dosisanpassungen sollten in Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen und dem Auftreten von Nebenwirkungen vorgenommen werden. In klinischen Studien wurden annähernd 5 % der Patienten mit weniger als 1,05 mg der Base (1,5 mg der Salzform) pro Tag behandelt. Bei fortgeschrittenem Morbus Parkinson kann eine Pramipexol-Dosis von mehr als 1,05 mg der Base (1,5 mg der Salzform) pro Tag bei Patienten nützlich sein, bei denen eine Reduzierung der Levodopa-Dosis angestrebt wird. Es wird empfohlen, sowohl während der Dosiserhöhung als auch während der Dauerbehandlung mit SIFROL die Levodopa-Dosis in Abhängigkeit von der Reaktion des einzelnen Patienten zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.5).

Versäumte Dosis

Wenn die Einnahme einer Dosis vergessen wurde, sollten SIFROL Retardtabletten innerhalb von 12 Stunden nach der normalerweise vorgesehenen Zeit eingenommen werden. Nach 12 Stunden sollte die versäumte Dosis ausgelassen werden und die nächste Dosis sollte am Folgetag zu der nächsten vorgesehenen Zeit eingenommen werden.

Abbruch der Behandlung

Ein plötzlicher Abbruch einer dopaminergen Behandlung kann zur Entwicklung eines malignen neuroleptischen Syndroms oder eines Dopaminagonistenentzugssyndroms führen. Die Pramipexol-Dosis sollte schrittweise um 0,52 mg Pramipexol-Base (0,75 mg der Salzform) pro Tag reduziert werden, bis zu einer Tagesdosis von 0,52 mg Pramipexol-Base (0,75 mg der Salzform). Anschließend sollte die Dosis um 0,26 mg Pramipexol-Base (0,375 mg der Salzform) pro Tag reduziert werden (siehe Abschnitt 4.4). Ein Dopaminagonistenentzugssyndrom kann auch während der schrittweisen Reduktion auftreten. Eine vorübergehende Dosiserhöhung kann erforderlich sein, bevor mit der schrittweisen Reduktion fortgefahren wird (siehe Abschnitt 4.4).

Beeinträchtigte Nierenfunktion

Die Ausscheidung von Pramipexol ist von der Nierenfunktion abhängig. Für die Anfangsbehandlung wird folgendes Dosisschema empfohlen:

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance > 50 ml/min ist keine Reduzierung der Tagesdosis oder der Einnahmefrequenz erforderlich.

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 50 ml/min sollte die Behandlung mit einer SIFROL 0,26 mg Retardtablette jeden zweiten Tag begonnen werden. Vorsicht ist geboten und therapeutisches Ansprechen sowie Verträglichkeit sollten sorgfältig bewertet werden, bevor die Dosis nach einer Woche auf eine tägliche Einnahme erhöht wird. Wenn eine weitere Dosissteigerung notwendig ist, sollen die Dosen in wöchentlichen Abständen um 0,26 mg Pramipexol-Base bis zu einer maximalen Tagesdosis von 1,57 mg Pramipexol-Base (2,25 mg der Salzform) erhöht werden.

Die Behandlung von Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min mit SIFROL Retardtabletten wird nicht empfohlen, da keine Daten für diese Patientengruppe vorliegen. Die Anwendung von SIFROL Tabletten sollte in Betracht gezogen werden.

Wenn die Nierenfunktion während der Dauertherapie abnimmt, sollte den oben angegebenen Empfehlungen gefolgt werden.

Beeinträchtigte Leberfunktion

Das Vorhandensein einer Leberinsuffizienz erfordert wahrscheinlich keine Anpassung der Dosis, da ca. 90 % des resorbierten Wirkstoffes über die Nieren ausgeschieden werden. Der mögliche Einfluss einer Leberinsuffizienz auf die Pharmakokinetik von SIFROL wurde jedoch nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von SIFROL bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es gibt im Anwendungsgebiet Morbus Parkinson keinen relevanten Nutzen von SIFROL Retardtabletten bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Die Tabletten sollen als Ganzes mit Wasser eingenommen werden und dürfen nicht gekaut, geteilt oder zerbrochen werden. Die Tabletten können zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden und sollen jeden Tag etwa zur gleichen Zeit eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wird SIFROL einem Patienten mit Morbus Parkinson mit beeinträchtigter Nierenfunktion verschrieben, sollte die Dosierung entsprechend den Angaben in Abschnitt 4.2 reduziert werden.

Halluzinationen

Halluzinationen sind bekannte Nebenwirkungen bei einer Behandlung mit Dopaminagonisten und Levodopa. Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass (meist visuelle) Halluzinationen auftreten können.

Dyskinesien

Im fortgeschrittenen Stadium des Morbus Parkinson können unter der Kombinationstherapie mit Levodopa während der Initialbehandlung mit SIFROL Dyskinesien vorkommen. Wenn sie auftreten, sollte die Levodopa-Dosis reduziert werden.

Dystonie

Bei Patienten mit Morbus Parkinson wurde nach Einleitung der Therapie mit Pramipexol oder nach schrittweiser Erhöhung der Pramipexol-Dosis gelegentlich eine axiale Dystonie, einschließlich Antecollis, Kamptokormie und Pleurothotonus (Pisa-Syndrom), berichtet. Obwohl eine Dystonie ein Symptom des Morbus Parkinson sein kann, besserten sich die Symptome bei diesen Patienten nach Reduktion der Dosis oder nach Absetzen der Behandlung mit Pramipexol. Falls eine Dystonie auftritt, sollte die dopaminerge Medikation überprüft werden und eine Dosisanpassung für Pramipexol in Betracht gezogen werden.

Plötzliches Einschlafen und Somnolenz

Pramipexol wird mit übermäßiger Schläfrigkeit (Somnolenz) und plötzlichem Einschlafen in Verbindung gebracht, insbesondere bei Patienten mit Morbus Parkinson. Plötzliches Einschlafen während Alltagsaktivitäten, manchmal ohne Wahrnehmung von Warnzeichen, wurde gelegentlich berichtet. Patienten müssen darüber informiert sein und unterrichtet werden, beim Führen von Kraftfahrzeugen oder Bedienen von Maschinen während der Behandlung mit SIFROL Vorsicht walten zu lassen. Patienten, die über Somnolenz und/oder Episoden plötzlichen Einschlafens berichten, müssen vom Führen eines Kraftfahrzeuges oder Bedienen von Maschinen absehen. Darüber hinaus ist eine Dosisreduktion oder eine Beendigung der Therapie zu erwägen. Wegen möglicher additiver

Effekte wird zu erhöhter Vorsicht geraten, wenn Patienten andere sedierende Arzneimittel oder Alkohol in Kombination mit Pramipexol einnehmen (siehe Abschnitte 4.5, 4.7 und 4.8).

Impulskontrollstörungen

Die Patienten sollten regelmäßig im Hinblick auf die Entwicklung von Impulskontrollstörungen überwacht werden. Patienten und Betreuer sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass bei Patienten, die mit Dopaminagonisten einschließlich SIFROL behandelt werden, Verhaltensauffälligkeiten im Sinne von Impulskontrollstörungen auftreten können, darunter pathologisches Spielen, gesteigerte Libido, Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder Einkaufen, Essattacken und zwanghaftes Essen. Eine Dosisreduktion oder ein schrittweises Absetzen sollte in Betracht gezogen werden, wenn solche Symptome auftreten.

Manisches Verhalten und Delir

Die Patienten sollten regelmäßig im Hinblick auf die Entwicklung von Manie und Delir überwacht werden. Patienten und Betreuer sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass bei Patienten, die mit Pramipexol behandelt werden, Manie und Delir auftreten können. Eine Dosisreduktion oder ein schrittweises Absetzen sollte in Betracht gezogen werden, wenn solche Symptome auftreten.

Patienten mit psychotischen Störungen

Patienten mit psychotischen Störungen sollten mit Dopaminagonisten nur behandelt werden, wenn der mögliche Nutzen die Risiken überwiegt. Die gleichzeitige Gabe von antipsychotischen Arzneimitteln und Pramipexol sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Augenärztliche Untersuchungen

Augenärztliche Untersuchungen werden in regelmäßigen Abständen empfohlen oder wenn Sehstörungen auftreten.

Schwere kardiovaskuläre Erkrankung

Im Falle einer schweren kardiovaskulären Erkrankung ist Vorsicht geboten. Wegen des allgemeinen Risikos eines lagebedingten Blutdruckabfalls bei dopaminergem Therapie ist es empfehlenswert, den Blutdruck besonders am Anfang der Therapie zu kontrollieren.

Malignes neuroleptisches Syndrom

Symptome, die auf ein malignes neuroleptisches Syndrom hinweisen, sind im Zusammenhang mit dem plötzlichen Absetzen einer dopaminergen Therapie berichtet worden (siehe Abschnitt 4.2).

Dopaminagonistenentzugssyndrom (*dopamine agonist withdrawal syndrome, DAWS*)

Unter Dopaminagonisten einschließlich Pramipexol wurde von DAWS berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Zum Absetzen der Behandlung bei Patienten mit Morbus Parkinson sollte Pramipexol schrittweise reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2). Begrenzte Daten deuten darauf hin, dass das Risiko für ein DAWS bei Patienten mit Impulskontrollstörungen sowie bei Patienten unter hohen Tagesdosen und/oder mit hohen kumulativen Dosen von Dopaminagonisten erhöht sein kann. Die Entzugssymptome können Apathie, Angst, Depression, Müdigkeit, Schwitzen und Schmerzen umfassen und sprechen nicht auf Levodopa an. Vor der schrittweisen Reduktion und dem Absetzen von Pramipexol sollten die Patienten über mögliche Entzugssymptome aufgeklärt werden. Die Patienten sind während der schrittweisen Reduktion und des Absetzens engmaschig zu überwachen. Bei schweren und/oder anhaltenden Entzugssymptomen kann eine vorübergehende erneute Gabe von Pramipexol in der niedrigsten wirksamen Dosis in Betracht gezogen werden.

Tablettenteile im Stuhl

Einige Patienten haben Tablettenteile im Stuhl beobachtet, die wie ganze SIFROL Retardtabletten aussehen können. Wenn Patienten eine solche Beobachtung melden, sollte der Arzt das Ansprechen des Patienten auf die Therapie neu beurteilen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Plasmaproteinbindung

Pramipexol ist in sehr geringem Maße (< 20 %) an Plasmaproteine gebunden und wird im Menschen nur geringfügig metabolisiert. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, die die Plasmaproteinbindung oder die Biotransformation beeinflussen, sind daher unwahrscheinlich. Da Anticholinergika hauptsächlich metabolisch ausgeschieden werden, ist die Möglichkeit einer Wechselwirkung begrenzt, obwohl eine Wechselwirkung mit Anticholinergika nicht untersucht wurde. Es gibt keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit Selegilin und Levodopa.

Inhibitoren bzw. Kompetitoren der aktiven renalen Ausscheidung

Cimetidin reduziert die renale Clearance von Pramipexol um annähernd 34 %, wahrscheinlich durch Hemmung des kationischen sekretorischen Transportsystems der renalen Tubuli. Deshalb können Arzneimittel, die diese aktive renale Tubulussekretion hemmen oder auf diesem Wege ausgeschieden werden – wie z. B. Cimetidin, Amantadin, Mexiletin, Zidovudin, Cisplatin, Chinin und Procainamid – mit Pramipexol interagieren und zu einer reduzierten Clearance von Pramipexol führen. Eine Reduzierung der Pramipexol-Dosis sollte in Betracht gezogen werden, wenn diese Arzneimittel zusammen mit SIFROL verabreicht werden.

Kombination mit Levodopa

Bei kombinierter Gabe von SIFROL und Levodopa wird empfohlen, während einer Dosiserhöhung von SIFROL die Levodopa-Dosis zu verringern und die Dosis anderer Antiparkinson-Therapeutika konstant zu halten.

Wegen möglicher additiver Effekte wird zu erhöhter Vorsicht geraten, wenn Patienten andere sedierende Arzneimittel oder Alkohol in Kombination mit Pramipexol einnehmen (siehe Abschnitte 4.4, 4.7 und 4.8).

Antipsychotische Arzneimittel

Die gleichzeitige Gabe von antipsychotischen Arzneimitteln und Pramipexol sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4), z. B. wenn antagonistische Effekte erwartet werden können.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Auswirkung auf Schwangerschaft und Stillzeit wurde beim Menschen nicht untersucht. Bei Ratten und Kaninchen erwies sich Pramipexol als nicht teratogen, war aber in maternal-toxischen Dosen bei der Ratte für den Embryo toxisch (siehe Abschnitt 5.3). SIFROL sollte während der Schwangerschaft nicht verwendet werden, es sei denn, die Therapie ist unbedingt erforderlich, d. h. der mögliche Nutzen rechtfertigt das potenzielle Risiko für den Fetus.

Stillzeit

Da Pramipexol beim Menschen die Prolaktin-Sekretion inhibiert, ist eine Hemmung der Laktation zu erwarten. Der Übertritt von Pramipexol in die Muttermilch wurde an Frauen nicht untersucht. Bei Ratten war die Konzentration des radioaktiv markierten Wirkstoffes in der Milch höher als im Plasma. Da keine Daten am Menschen vorliegen, sollte SIFROL während der Stillzeit nicht eingenommen werden. Ist eine Anwendung unvermeidbar, sollte abgestillt werden.

Fertilität

Es wurden keine Untersuchungen hinsichtlich der Wirkung auf die menschliche Fertilität durchgeführt. In tierexperimentellen Studien beeinflusste Pramipexol den weiblichen Zyklus und verringerte die weibliche Fertilität – wie von einem Dopaminagonisten zu erwarten ist. Allerdings zeigten diese Untersuchungen keinen Hinweis auf eine direkte oder indirekte schädliche Wirkung hinsichtlich männlicher Fertilität.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

SIFROL kann einen großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

Halluzinationen oder Somnolenz können auftreten.

Patienten, die mit SIFROL behandelt werden und über Somnolenz und/oder plötzliches Einschlafen berichten, müssen angewiesen werden, kein Kraftfahrzeug zu führen oder andere Tätigkeiten auszuüben, bei denen eine Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit sie selbst oder andere dem Risiko schwerwiegender Verletzungen oder des Todes aussetzt (z. B. Bedienen von Maschinen), bis diese wiederkehrenden Einschlafereignisse und die Somnolenz nicht mehr auftreten (siehe auch Abschnitte 4.4, 4.5 und 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Basierend auf der Analyse von gepoolten, Plazebo-kontrollierten Studien mit insgesamt 1 778 Patienten mit Morbus Parkinson unter Pramipexol und 1 297 Patienten unter Plazebo, wurden Nebenwirkungen in beiden Gruppen häufig berichtet. 67 % der Patienten unter Pramipexol und 54 % der Patienten unter Plazebo berichteten wenigstens eine Nebenwirkung.

Die Mehrheit der Nebenwirkungen beginnt üblicherweise bald nach Therapiebeginn und die meisten neigen dazu, sich bei fortgesetzter Therapie zurückzubilden.

Innerhalb der Systemorganklassen werden die Nebenwirkungen entsprechend ihrer Häufigkeit (erwartete Zahl der Patienten, bei denen die Reaktion eintritt) in folgenden Kategorien aufgelistet: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); sehr selten ($< 1/10\ 000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Die am häufigsten ($\geq 5\ %$) berichteten Nebenwirkungen bei Patienten mit Morbus Parkinson, die unter Pramipexol häufiger auftraten als unter Plazebo, waren Übelkeit, Dyskinesien, Hypotonie, Schwindel, Somnolenz, Schlaflosigkeit, Obstipation, Halluzinationen, Kopfschmerzen und Müdigkeit. Die Inzidenz für Somnolenz ist bei Tagesdosen über 1,5 mg Pramipexol als Salz erhöht (siehe Abschnitt 4.2). Häufige Nebenwirkungen bei Kombination mit Levodopa waren Dyskinesien. Hypotonie kann zu Behandlungsbeginn auftreten, besonders dann, wenn die Dosistitration von Pramipexol zu schnell erfolgt.

Systemorgan klasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Lungenentzündung		
Endokrine Erkrankungen			inadäquate ADH-Sekretion ¹		
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit Halluzinationen abnorme Träume Verwirrtheitszustand Verhaltensauffälligkeiten im Sinne von Impulskontrollstörungen und zwanghaftem Verhalten	zwanghaftes Einkaufen pathologisches Spielen Ruhelosigkeit Hypersexualität Wahnvorstellungen Störungen der Libido Paranoia Delir Essattacken ¹ Hyperphagie ¹	Manie	
Erkrankungen des Nervensystems	Somnolenz Schwindel Dyskinesien	Kopfschmerzen	plötzliches Einschlafen Amnesie Hyperkinesie Synkope		
Augenerkrankungen		Sehstörungen einschließlich Doppeltsehen verschwommenes Sehen verminderte Sehschärfe			
Herzkrankungen			Herzversagen ¹		
Gefäßerkrankungen		Hypotonie			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Dyspnoe Schluckauf		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Obstipation Erbrechen			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			Überempfindlichkeit Pruritus Hautausschlag		
Erkrankungen der				spontane Peniserektio	

Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				n	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit periphere Ödeme			Dopaminagonistenentzugssyndrom einschließlich Apathie, Angst, Depression, Müdigkeit, Schwitzen und Schmerzen
Untersuchungen		Gewichtsabnahme einschließlich vermindertem Appetit	Gewichtszunahme		

¹ Diese Nebenwirkung wurde nach der Markteinführung beobachtet. Mit 95 %iger Sicherheit ist die Häufigkeitskategorie nicht höher als gelegentlich, sondern kann niedriger sein. Eine präzise Häufigkeitsschätzung ist nicht möglich, da diese Nebenwirkung nicht in einer Datenbank für klinische Studien bei 2 762 Patienten mit Morbus Parkinson, die mit Pramipexol behandelt wurden, auftrat.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Somnolenz

Pramipexol wurde häufig mit Somnolenz und gelegentlich mit exzessiver Tagesschläfrigkeit und plötzlichem Einschlafen in Verbindung gebracht (siehe auch Abschnitt 4.4).

Störungen der Libido

Die Anwendung von Pramipexol kann gelegentlich mit Störungen der Libido (Zunahme oder Abnahme) verbunden sein.

Impulskontrollstörungen

Pathologisches Spielen (Spielsucht), gesteigerte Libido, Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder Einkaufen, Essattacken und zwanghaftes Essen können bei Patienten auftreten, die mit Dopaminagonisten einschließlich SIFROL behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).

In einer retrospektiven Querschnitts- und Fallkontrollstudie mit 3 090 Patienten mit Morbus Parkinson wurden während der letzten 6 Monate bei 13,6 % aller Patienten unter Behandlung mit dopaminergen und nicht-dopaminergen Substanzen Anzeichen einer Impulskontrollstörung festgestellt. Beobachtet wurden krankhaftes Spielen (Spielsucht), zwanghaftes Einkaufen, Essattacken und zwanghaftes sexuelles Verhalten (Hypersexualität). Mögliche unabhängige Risikofaktoren für Impulskontrollstörungen umfassten die Behandlung mit dopaminergen Substanzen – insbesondere in höheren Dosierungen, niedrigeres Lebensalter (≤ 65 Jahre), Unverheiratetsein und eine selbst berichtete Familienanamnese bezüglich pathologischen Glücksspielverhaltens.

Dopaminagonistenentzugssyndrom

Bei der schrittweisen Reduzierung oder beim Absetzen von Dopaminagonisten wie Pramipexol können nicht-motorische Nebenwirkungen auftreten. Zu den Symptomen gehören Apathie, Angst, Depression, Müdigkeit, Schwitzen und Schmerzen (siehe Abschnitt 4.4).

Herzversagen

In klinischen Studien und Erfahrungen nach der Markteinführung wurde Herzversagen bei Patienten mit Pramipexol berichtet. In einer pharmakoepidemiologischen Studie war die Anwendung von Pramipexol im Vergleich zur Nicht-Einnahme von Pramipexol mit einem erhöhten Risiko für

Herzversagen assoziiert (beobachtetes Risikoverhältnis 1,86; 95 %-Konfidenzintervall: 1,21 bis 2,85).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Klinische Erfahrungen mit massiver Überdosierung liegen nicht vor. Zu erwarten sind Nebenwirkungen, die mit dem pharmakodynamischen Profil von Dopaminagonisten zusammenhängen, wie Übelkeit, Erbrechen, Hyperkinesie, Halluzinationen, Agitiertheit und Hypotonie. Ein Antidot zur Behandlung einer Überdosierung von Dopaminagonisten ist nicht bekannt. Treten Symptome einer zentralnervösen Stimulation auf, so kann die Verabreichung eines Neuroleptikums angezeigt sein. Zur Behandlung der Überdosierung können allgemeine unterstützende Maßnahmen, zusammen mit Magenspülung, intravenöser Flüssigkeitsgabe, der Verabreichung von Aktivkohle und EKG-Überwachung, erforderlich sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiparkinsonmittel, Dopaminagonist, ATC-Code: N04BC05

Wirkmechanismus

Pramipexol ist ein Dopaminagonist, der mit hoher Selektivität und Spezifität an Dopaminrezeptoren der D₂-Subfamilie, hier bevorzugt an die D₃-Rezeptoren, bindet. Pramipexol besitzt eine volle intrinsische Wirksamkeit.

Pramipexol verringert die motorischen Störungen des Parkinsonismus durch Stimulierung der Dopaminrezeptoren im Corpus striatum. Tierversuche zeigten, dass Pramipexol die Synthese, Freisetzung und den Turnover des Dopamins hemmt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Untersuchungen an Probanden zeigten eine dosisabhängige Verringerung der Prolaktinkonzentration. In einer klinischen Studie an Probanden, in der SIFROL Retardtabletten schneller als empfohlen (alle 3 Tage) bis auf 3,15 mg Pramipexol-Base (4,5 mg der Salzform) pro Tag auftitriert wurden, wurde ein Anstieg des Blutdrucks und der Herzfrequenz beobachtet. Dieser Effekt wurde in Studien an Patienten nicht beobachtet.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Morbus Parkinson

Bei Patienten lindert Pramipexol Anzeichen und Symptome des idiopathischen Morbus Parkinson. In Plazebo-kontrollierten klinischen Studien wurden etwa 1 800 Patienten (Stadien I–V nach Hoehn und Yahr) mit Pramipexol behandelt. Von diesen waren ca. 1 000 im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium, erhielten eine begleitende Levodopa-Therapie und litten an motorischen Störungen.

In den kontrollierten klinischen Studien blieb die Wirksamkeit von Pramipexol im Frühstadium und im fortgeschrittenen Stadium des Morbus Parkinson ca. 6 Monate erhalten. In offenen Langzeitstudien, die mehr als 3 Jahre andauerten, gab es keine Anzeichen einer abnehmenden Wirksamkeit.

In einer kontrollierten, doppelblinden klinischen Studie über 2 Jahre zeigte eine Erstbehandlung mit Pramipexol, verglichen mit einer Erstbehandlung mit Levodopa, eine signifikante Verzögerung des Einsetzens sowie eine Reduzierung der Häufigkeit von motorischen Komplikationen. Diese

Verzögerung der motorischen Komplikationen unter Pramipexol ist abzuwägen gegen eine stärkere Verbesserung der motorischen Funktion unter Levodopa (bezogen auf die mittlere Änderung des UPDRS-Scores). Die Gesamthäufigkeit von Halluzinationen und Somnolenz war während der Einstellungsphase mit Pramipexol allgemein höher, während der Dauerbehandlung gab es jedoch keinen signifikanten Unterschied. Diese Punkte sollten zu Beginn einer Pramipexol-Behandlung bei Patienten mit Morbus Parkinson in Betracht gezogen werden.

Die Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von SIFROL Retardtabletten bei der Behandlung von Morbus Parkinson erfolgte im Rahmen eines multinationalen Arzneimittel-Entwicklungsprogramms, bestehend aus drei randomisierten, kontrollierten Studien. Zwei dieser Studien wurden mit Patienten mit Morbus Parkinson im Frühstadium und eine Studie mit Patienten mit Morbus Parkinson im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium durchgeführt.

In einer doppelblinden, Plazebo-kontrollierten Studie mit insgesamt 539 Patienten mit Morbus Parkinson im Frühstadium wurde nach einer Behandlungsdauer von 18 Wochen eine Überlegenheit von SIFROL Retardtabletten gegenüber Plazebo sowohl in Bezug auf die primären (UPDRS-Score Teil II + III) als auch auf die wesentlichen sekundären (CGI-I- und PGI-I-Response-Raten) Wirksamkeitsendpunkte nachgewiesen. Die Fortdauer der Wirksamkeit wurde bei 33 Wochen lang behandelten Patienten nachgewiesen. SIFROL Retardtabletten waren den unverzögert freisetzen Pramipexol-Tabletten, gemessen am UPDRS-Score Teil II + III nach der 33. Woche, nicht unterlegen.

In einer doppelblinden, Plazebo-kontrollierten Studie mit insgesamt 517 Patienten mit Morbus Parkinson im fortgeschrittenen Stadium, die eine Levodopa-Begleitmedikation erhielten, wurde nach 18-wöchiger Behandlung eine Überlegenheit von SIFROL Retardtabletten gegenüber Plazebo sowohl in Bezug auf die primären (UPDRS-Score Teil II + III) als auch auf die wesentlichen sekundären (Off-Zeit) Wirksamkeitsendpunkte nachgewiesen.

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit bei einer Umstellung über Nacht von SIFROL Tabletten auf SIFROL Retardtabletten bei gleicher Tagesdosierung wurde in einer doppelblinden klinischen Studie mit Patienten mit Morbus Parkinson im Frühstadium beurteilt.

Die Wirksamkeit blieb bei 87 von 103 Patienten, die auf SIFROL Retardtabletten umgestellt wurden, erhalten. Von diesen 87 Patienten veränderten 82,8 % ihre Dosierung nicht, 13,8 % erhöhten und 3,4 % verringerten ihre Dosis.

Bei der Hälfte der 16 Patienten, die nicht das Kriterium der anhaltenden Wirksamkeit, gemessen anhand des UPDRS-Scores Teil II + III, erfüllten, wurde die Veränderung gegenüber den Ausgangswerten zu Studienbeginn als klinisch nicht relevant eingeschätzt.

Lediglich bei einem Patienten, der auf SIFROL Retardtabletten umgestellt wurde, trat ein arzneimittelbedingtes unerwünschtes Ereignis auf, das zum Absetzen führte.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für SIFROL eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei Morbus Parkinson gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Einnahme wird Pramipexol vollständig resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit ist > 90 %.

In einer Phase-I-Studie, in der Pramipexol als unverzögert freisetzen Tabletten und als Retardtabletten im Nüchternzustand untersucht wurde, waren die minimalen und die maximalen Plasmakonzentrationen (C_{\min} , C_{\max}) sowie die Exposition (AUC) der gleichen täglichen Dosis von SIFROL Retardtabletten (1 × täglich) und SIFROL Tabletten (3 × täglich) äquivalent.

Die 1 × tägliche Einnahme von SIFROL Retardtabletten verursacht über einen Zeitraum von 24 Stunden weniger häufig Fluktuationen der Pramipexol-Plasmakonzentration als die 3 × tägliche

Einnahme der unverzögert freisetzenden Pramipexol-Tabletten.

Maximale Plasmakonzentrationen treten etwa 6 Stunden nach Einnahme von SIFROL Retardtabletten (1 × täglich) auf. Der Gleichgewichtszustand (steady state of exposure) wird spätestens nach 5 Tagen durchgehender Dosierung erreicht.

Eine gleichzeitige Nahrungsaufnahme hat in der Regel keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Pramipexol. Die Einnahme einer fettreichen Mahlzeit verursachte bei Probanden eine Erhöhung der maximalen Konzentration (C_{\max}) von etwa 24 % nach der Einnahme einer Einzeldosis und von etwa 20 % nach wiederholter Anwendung, sowie eine zeitliche Verzögerung von ca. 2 Stunden bis zur Erreichung der maximalen Konzentration. Die Gesamtexposition (AUC) wurde durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst. Die Erhöhung der maximalen Konzentration (C_{\max}) wird nicht als klinisch relevant eingestuft. In den Phase-III-Studien, die die Sicherheit und Wirksamkeit von SIFROL Retardtabletten belegten, wurden die Patienten angewiesen, die Studienmedikation unabhängig von den Mahlzeiten einzunehmen.

Obwohl das Körpergewicht keinen Einfluss auf die AUC hat, zeigte es dennoch Auswirkungen auf das Verteilungsvolumen und damit die maximale Konzentration (C_{\max}). Ein um 30 kg vermindertes Körpergewicht führt zu einer Erhöhung von C_{\max} um 45 %. In den Phase-III-Studien bei Patienten mit Morbus Parkinson wurde jedoch kein klinisch relevanter Einfluss des Körpergewichts auf die therapeutische Wirkung und die Verträglichkeit von SIFROL Retardtabletten gefunden.

Pramipexol verfügt über eine lineare Kinetik und die Plasmaspiegel weisen nur geringe interindividuelle Schwankungen auf.

Verteilung

Beim Menschen ist die Proteinbindung von Pramipexol sehr gering (< 20 %) und das Verteilungsvolumen ist groß (400 l). Bei Ratten wurde eine hohe Wirkstoffkonzentration im Hirngewebe festgestellt (ca. das 8-fache der Plasmakonzentration).

Biotransformation

Pramipexol wird beim Menschen nur in geringem Maße metabolisiert.

Elimination

Die renale Exkretion von unverändertem Pramipexol stellt den wesentlichsten Eliminationsweg dar. Etwa 90 % des ^{14}C -markierten Arzneimittels werden über die Nieren ausgeschieden, weniger als 2 % finden sich in den Fäzes. Die Gesamt-Clearance von Pramipexol liegt bei etwa 500 ml/min und die renale Clearance beträgt ca. 400 ml/min. Die Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) variiert zwischen 8 Stunden bei jüngeren Patienten und 12 Stunden bei älteren Menschen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe zeigten, dass Pramipexol hauptsächlich auf das ZNS und die weiblichen Fortpflanzungsorgane eine funktionale Wirkung ausübte, die wahrscheinlich aus einem überschießenden pharmakodynamischen Effekt des Arzneimittels resultierte.

Eine Abnahme des diastolischen und systolischen Blutdrucks und der Herzfrequenz wurde beim Minischwein beobachtet. Eine Tendenz zur blutdrucksenkenden Wirkung wurde beim Affen festgestellt.

Die potenziellen Wirkungen von Pramipexol auf die Fortpflanzungsfähigkeit wurden an Ratten und Kaninchen untersucht. Bei Ratten und Kaninchen erwies sich Pramipexol als nicht teratogen, war aber in maternal-toxischen Dosen bei der Ratte für den Embryo toxisch. Aufgrund der Auswahl der Tierarten und der limitierten untersuchten Parameter konnten Nebenwirkungen von Pramipexol auf Schwangerschaft und männliche Fruchtbarkeit nicht ausreichend geklärt werden.

Eine Verzögerung der sexuellen Entwicklung (z. B. Vorhautablösung, vaginale Durchgängigkeit)

wurde bei Ratten beobachtet. Die Bedeutung dieser Befunde für den Menschen ist nicht bekannt.

Pramipexol zeigte keine Genotoxizität. In einer Karzinogenitätsstudie entwickelten männliche Ratten Hyperplasien und Adenome der Leydig-Zellen, was mit dem prolaktinhemmenden Effekt von Pramipexol erklärt werden kann. Der Befund ist für den Menschen nicht klinisch relevant. Dieselbe Studie zeigte auch, dass Pramipexol bei einer Dosierung von 2 mg/kg (der Salzform) und höher mit einer Retinadegeneration bei Albinoratten assoziiert war. Letzteres wurde bei pigmentierten Ratten nicht beobachtet, auch nicht in einer 2 Jahre dauernden Karzinogenitätsstudie bei Albinomäusen oder bei anderen untersuchten Spezies.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hypromellose 2208
Maisstärke
Carbomer 941
hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.
Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OPA/Aluminium/PVC-Aluminium-Blisterpackungen.
Jeder Blisterstreifen enthält 10 Retardtabletten.
Packungen mit 1, 3 oder 10 Blisterstreifen (10, 30 oder 100 Retardtabletten).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

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

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

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

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

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

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 14. Oktober 1997

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 14. Oktober 2007

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein
Deutschland

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51-61
59320 Ennigerloh
Deutschland

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Faltschachtel

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

SIFROL 0,088 mg Tabletten
Pramipexol

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 0,125 mg Pramipexoldihydrochlorid 1 H₂O entsprechend 0,088 mg Pramipexol.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Tabletten
100 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

SIFROL 0,088 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

Blisterpackung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

SIFROL 0,088 mg Tabletten
Pramipexol

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. VERFALLDATUM

verw.bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Faltschachtel

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

SIFROL 0,18 mg Tabletten
Pramipexol

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 0,25 mg Pramipexoldihydrochlorid 1 H₂O entsprechend 0,18 mg Pramipexol.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Tabletten
100 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

SIFROL 0,18 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

Blisterpackung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

SIFROL 0,18 mg Tabletten
Pramipexol

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. VERFALLDATUM

verw.bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Faltschachtel

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

SIFROL 0,35 mg Tabletten
Pramipexol

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 0,5 mg Pramipexoldihydrochlorid 1 H₂O entsprechend 0,35 mg Pramipexol.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Tabletten
100 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

SIFROL 0,35 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

Blisterpackung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

SIFROL 0,35 mg Tabletten
Pramipexol

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. VERFALLDATUM

verw.bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Faltschachtel

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

SIFROL 0,7 mg Tabletten
Pramipexol

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 1,0 mg Pramipexoldihydrochlorid 1 H₂O entsprechend 0,7 mg Pramipexol.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Tabletten
100 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

SIFROL 0,7 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

Blisterpackung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

SIFROL 0,7 mg Tabletten
Pramipexol

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. VERFALLDATUM

verw.bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Faltschachtel

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

SIFROL 0,26 mg Retardtabletten
Pramipexol

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Retardtablette enthält 0,375 mg Pramipexoldihydrochlorid 1 H₂O entsprechend 0,26 mg Pramipexol.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

10 Retardtabletten
30 Retardtabletten
100 Retardtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Einmal täglich.
Im Ganzen schlucken, nicht kauen, teilen oder zerbrechen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

SIFROL 0,26 mg Retardtabletten

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

Blisterpackung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

SIFROL 0,26 mg Retardtabletten
Pramipexol

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. VERFALLDATUM

verw.bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Faltschachtel

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

SIFROL 0,52 mg Retardtabletten
Pramipexol

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Retardtablette enthält 0,75 mg Pramipexoldihydrochlorid 1 H₂O entsprechend 0,52 mg Pramipexol.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

10 Retardtabletten
30 Retardtabletten
100 Retardtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Einmal täglich.
Im Ganzen schlucken, nicht kauen, teilen oder zerbrechen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

SIFROL 0,52 mg Retardtabletten

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

Blisterpackung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

SIFROL 0,52 mg Retardtabletten
Pramipexol

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. VERFALLDATUM

verw.bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Faltschachtel

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

SIFROL 1,05 mg Retardtabletten
Pramipexol

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Retardtablette enthält 1,5 mg Pramipexoldihydrochlorid 1 H₂O entsprechend 1,05 mg Pramipexol.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

10 Retardtabletten
30 Retardtabletten
100 Retardtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Einmal täglich.
Im Ganzen schlucken, nicht kauen, teilen oder zerbrechen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

SIFROL 1,05 mg Retardtabletten

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

Blisterpackung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

SIFROL 1,05 mg Retardtabletten
Pramipexol

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. VERFALLDATUM

verw.bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Faltschachtel

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

SIFROL 1,57 mg Retardtabletten
Pramipexol

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Retardtablette enthält 2,25 mg Pramipexoldihydrochlorid 1 H₂O entsprechend 1,57 mg Pramipexol.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

10 Retardtabletten
30 Retardtabletten
100 Retardtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Einmal täglich.
Im Ganzen schlucken, nicht kauen, teilen oder zerbrechen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

SIFROL 1,57 mg Retardtabletten

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

Blisterpackung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

SIFROL 1,57 mg Retardtabletten
Pramipexol

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. VERFALLDATUM

verw.bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Faltschachtel

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

SIFROL 2,1 mg Retardtabletten
Pramipexol

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Retardtablette enthält 3 mg Pramipexoldihydrochlorid 1 H₂O entsprechend 2,1 mg Pramipexol.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

10 Retardtabletten
30 Retardtabletten
100 Retardtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Einmal täglich.
Im Ganzen schlucken, nicht kauen, teilen oder zerbrechen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

SIFROL 2,1 mg Retardtabletten

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

Blisterpackung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

SIFROL 2,1 mg Retardtabletten
Pramipexol

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. VERFALLDATUM

verw.bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Faltschachtel

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

SIFROL 2,62 mg Retardtabletten
Pramipexol

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Retardtablette enthält 3,75 mg Pramipexoldihydrochlorid 1 H₂O entsprechend 2,62 mg Pramipexol.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

10 Retardtabletten
30 Retardtabletten
100 Retardtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Einmal täglich.
Im Ganzen schlucken, nicht kauen, teilen oder zerbrechen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

SIFROL 2,62 mg Retardtabletten

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

Blisterpackung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

SIFROL 2,62 mg Retardtabletten
Pramipexol

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. VERFALLDATUM

verw.bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Faltschachtel

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

SIFROL 3,15 mg Retardtabletten
Pramipexol

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Retardtablette enthält 4,5 mg Pramipexoldihydrochlorid 1 H₂O entsprechend 3,15 mg Pramipexol.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

10 Retardtabletten
30 Retardtabletten
100 Retardtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Einmal täglich.
Im Ganzen schlucken, nicht kauen, teilen oder zerbrechen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

SIFROL 3,15 mg Retardtabletten

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

Blisterpackung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

SIFROL 3,15 mg Retardtabletten
Pramipexol

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. VERFALLDATUM

verw.bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

SIFROL 0,088 mg Tabletten
SIFROL 0,18 mg Tabletten
SIFROL 0,35 mg Tabletten
SIFROL 0,7 mg Tabletten
Pramipexol

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist SIFROL und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von SIFROL beachten?
3. Wie ist SIFROL einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist SIFROL aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist SIFROL und wofür wird es angewendet?

SIFROL enthält den Wirkstoff Pramipexol und gehört zur Gruppe der Dopaminagonisten, die die Dopaminrezeptoren des Gehirns stimulieren. Die Stimulation der Dopaminrezeptoren löst Nervenimpulse im Gehirn aus, die dabei helfen, Körperbewegungen zu kontrollieren.

SIFROL wird angewendet zur:

- Behandlung der Symptome bei idiopathischer Parkinson-Krankheit bei Erwachsenen. Es kann entweder allein oder in Kombination mit Levodopa (einem anderen Antiparkinsonmittel) angewendet werden.
- Behandlung der Symptome des mittelgradigen bis schweren idiopathischen Restless-Legs-Syndroms (RLS) bei Erwachsenen.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von SIFROL beachten?

SIFROL darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Pramipexol oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie SIFROL einnehmen. Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Beschwerden oder Symptome haben (hatten) oder entwickeln, insbesondere in den nachfolgend angeführten Fällen:

- Nierenerkrankung
- Halluzinationen (Dinge sehen, hören oder fühlen, die gar nicht da sind). Die meisten Halluzinationen sind visueller Art.
- Motorische Fehlfunktionen (Dyskinesien; z. B. abnorme, unkontrollierte Bewegungen der Gliedmaßen). Wenn Sie an fortgeschrittener Parkinson-Krankheit leiden und auch Levodopa einnehmen, könnten Sie während der schrittweisen Erhöhung der Dosierung von SIFROL

- motorische Fehlfunktionen (Dyskinesien) entwickeln.
- Dystonie (Unvermögen, den Körper und Hals in einer geraden und aufrechten Position zu halten [axiale Dystonie]). Insbesondere können bei Ihnen eine Vorwärtsbeugung des Halses und des Kopfes (auch Antecollis genannt), eine Vorwärtsbeugung des Rumpfes (auch Kamptokormie genannt) oder eine Seitwärtsbeugung des Rumpfes (auch Pleurothotonus oder Pisa-Syndrom genannt) auftreten.
- Schläfrigkeit und plötzliche Einschlafattacken
- Psychose (z. B. vergleichbar mit Symptomen wie bei Schizophrenie)
- Sehstörungen. Lassen Sie während der Behandlung mit SIFROL Ihre Augen in regelmäßigen Abständen untersuchen.
- Schwere Herz- oder Blutgefäßerkrankung. Ihr Blutdruck sollte regelmäßig überprüft werden, besonders zu Beginn der Behandlung. Damit soll ein Abfall des Blutdrucks beim Aufstehen (orthostatische Hypotonie) vermieden werden.
- Augmentation bei Restless-Legs-Syndrom. Wenn Sie feststellen, dass die Beschwerden abends früher eintreten als üblicherweise (oder sogar schon am Nachmittag), intensiver sind oder sich auf größere Bereiche der betroffenen Gliedmaßen ausbreiten oder andere Gliedmaßen betreffen. Möglicherweise wird Ihr Arzt Ihre Dosis verringern oder die Behandlung beenden.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie oder Ihre Familie/Ihr Betreuer bemerken, dass Sie einen Drang oder ein Verlangen nach ungewöhnlichen Verhaltensweisen entwickeln, und dass Sie dem Impuls, dem Trieb oder der Versuchung nicht widerstehen können, bestimmte Dinge zu tun, die Ihnen oder anderen schaden könnten. Diese sogenannten Impulskontrollstörungen können sich in Verhaltensweisen wie Spielsucht, Essattacken, übermäßigem Geldausgeben oder übersteigertem Sexualtrieb äußern oder darin, dass Sie von vermehrten sexuellen Gedanken oder Gefühlen beherrscht werden. Möglicherweise muss Ihr Arzt dann die Dosis anpassen oder die Behandlung abbrechen.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie oder Ihre Familie/Ihr Betreuer bemerken, dass Sie manisches Verhalten (Unruhe, euphorische Stimmung oder Übererregtheit) oder Delir (verminderte Aufmerksamkeit, Verwirrtheit, Realitätsverlust) entwickeln. Möglicherweise muss Ihr Arzt dann die Dosis anpassen oder die Behandlung abbrechen.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie nach dem Absetzen Ihrer SIFROL-Behandlung oder einer Dosisreduktion Symptome wie Depression, Apathie, Angst, Müdigkeit, Schwitzen oder Schmerzen verspüren. Wenn diese Probleme länger als wenige Wochen anhalten, muss Ihr Arzt Ihre Behandlung eventuell anpassen.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn es bei Ihnen zu einem Unvermögen, den Körper und Hals in einer geraden und aufrechten Position zu halten (axiale Dystonie), kommt. Falls dies der Fall ist, kann Ihr Arzt gegebenenfalls entscheiden, Ihre Medikation anzupassen oder zu ändern.

Kinder und Jugendliche

SIFROL wird für die Anwendung bei Kindern oder Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen.

Einnahme von SIFROL zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden. Dies umfasst auch Arzneimittel, pflanzliche Mittel, Reformkost oder Nahrungsergänzungsmittel, die nicht verschreibungspflichtig sind.

Sie sollten die Einnahme von SIFROL zusammen mit antipsychotischen Arzneimitteln vermeiden.

Seien Sie vorsichtig, wenn Sie folgende Arzneimittel einnehmen:

- Cimetidin (zur Behandlung bei erhöhter Magensäure und bei Magengeschwüren)
- Amantadin (kann zur Behandlung der Parkinson-Krankheit angewendet werden)
- Mexiletin (zur Behandlung des unregelmäßigen Herzschlags, der sogenannten ventrikulären Arrhythmie)

- Zidovudin (kann zur Behandlung des erworbenen Immundefektsyndroms [AIDS] angewendet werden, einer Erkrankung des menschlichen Immunsystems)
- Cisplatin (zur Behandlung verschiedener Krebserkrankungen)
- Chinin (kann zur Vorbeugung schmerzhafter nächtlicher Beinkrämpfe und zur Behandlung eines Typs von Malaria – bekannt als Malaria falciparum [maligne Malaria] – angewendet werden)
- Procainamid (zur Behandlung des unregelmäßigen Herzschlags)

Wenn Sie Levodopa einnehmen, wird eine Verringerung der Dosis von Levodopa zu Beginn der Behandlung mit SIFROL empfohlen.

Seien Sie vorsichtig, wenn Sie Arzneimittel mit beruhigender (sedierender) Wirkung einnehmen oder wenn Sie Alkohol trinken. In diesen Fällen könnte SIFROL Ihre Fähigkeit, ein Fahrzeug zu führen oder eine Maschine zu bedienen, beeinträchtigen.

Einnahme von SIFROL zusammen mit Nahrungsmitteln, Getränken und Alkohol

Seien Sie vorsichtig, wenn Sie während der Behandlung mit SIFROL Alkohol trinken. SIFROL kann zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. Ihr Arzt wird dann mit Ihnen besprechen, ob Sie die Einnahme von SIFROL fortsetzen sollen.

Die Auswirkung von SIFROL auf das ungeborene Kind ist nicht bekannt. Nehmen Sie daher SIFROL nicht ein, wenn Sie schwanger sind, es sei denn, Ihr Arzt gibt Ihnen entsprechende Anweisung.

SIFROL sollte während der Stillzeit nicht eingenommen werden. SIFROL kann die Milchbildung hemmen. Darüber hinaus kann es in die Muttermilch übertreten und zum Säugling gelangen. Wenn eine Behandlung mit SIFROL für notwendig erachtet wird, sollte abgestillt werden.

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

SIFROL kann Halluzinationen (Dinge sehen, hören oder fühlen, die gar nicht da sind) hervorrufen. Wenn Sie davon betroffen sind, dürfen Sie weder ein Fahrzeug führen noch Maschinen bedienen.

SIFROL wird mit Schläfrigkeit und plötzlichen Einschlafattacken in Verbindung gebracht, insbesondere bei Patienten mit einer Parkinson-Krankheit. Wenn derartige Nebenwirkungen bei Ihnen auftreten sollten, dürfen Sie weder ein Fahrzeug führen noch Maschinen bedienen. Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn diese Nebenwirkungen auftreten.

3. Wie ist SIFROL einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind. Ihr Arzt wird Sie bezüglich der richtigen Dosierung beraten.

SIFROL kann zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Nehmen Sie die Tabletten mit Wasser ein.

Parkinson-Krankheit

Die Tagesgesamtdosis wird in drei gleiche Dosen aufgeteilt eingenommen.

Während der ersten Woche beträgt die übliche Dosis 3 × täglich 1 Tablette SIFROL 0,088 mg (entsprechend einer Tagesdosis von 0,264 mg):

	Erste Woche
Anzahl der Tabletten	3 × täglich 1 Tablette SIFROL 0,088 mg
Tagesgesamtdosis (mg)	0,264

Die Tagesdosis wird alle 5-7 Tage nach Anweisung Ihres Arztes erhöht, bis Ihre Symptome unter Kontrolle sind (Erhaltungsdosis).

	Zweite Woche	Dritte Woche
Anzahl der Tabletten	3 × täglich 1 Tablette SIFROL 0,18 mg ODER 3 × täglich 2 Tabletten SIFROL 0,088 mg	3 × täglich 1 Tablette SIFROL 0,35 mg ODER 3 × täglich 2 Tabletten SIFROL 0,18 mg
Tagesgesamtdosis (mg)	0,54	1,1

Die übliche Erhaltungsdosis beträgt 1,1 mg pro Tag. Es kann jedoch sein, dass Ihre Dosis noch weiter erhöht werden muss. Ihr Arzt kann die Dosis gegebenenfalls auf maximal 3,3 mg Pramipexol pro Tag erhöhen. Eine niedrigere Erhaltungsdosis von 3 Tabletten SIFROL 0,088 mg pro Tag ist ebenso möglich.

	Niedrigste Erhaltungsdosis	Höchste Erhaltungsdosis
Anzahl der Tabletten	3 × täglich 1 Tablette SIFROL 0,088 mg	3 × täglich je 1 Tablette SIFROL 0,7 mg und 1 Tablette SIFROL 0,35 mg
Tagesgesamtdosis (mg)	0,264	3,15

Patienten mit Nierenerkrankung

Wenn Sie eine mittelgradige oder schwere Nierenerkrankung haben, wird Ihr Arzt Ihnen eine niedrigere Dosis verschreiben. In diesem Fall müssen Sie die Tabletten nur 1 oder 2 × täglich einnehmen. Bei mittelgradiger Nierenerkrankung beträgt die übliche Anfangsdosis 2 × täglich 1 Tablette SIFROL 0,088 mg. Bei schwerer Nierenerkrankung beträgt die übliche Anfangsdosis 1 × täglich 1 Tablette SIFROL 0,088 mg.

Restless-Legs-Syndrom

Die Einnahme erfolgt üblicherweise 1 × täglich am Abend 2-3 Stunden vor dem Zubettgehen.

Während der ersten Woche beträgt die übliche Dosis 1 × täglich 1 Tablette SIFROL 0,088 mg (entsprechend einer Tagesdosis von 0,088 mg):

	Erste Woche
Anzahl der Tabletten	1 Tablette SIFROL 0,088 mg
Tagesgesamtdosis (mg)	0,088

Die Tagesdosis wird alle 4-7 Tage nach Anweisung Ihres Arztes erhöht, bis Ihre Symptome unter Kontrolle sind (Erhaltungsdosis).

	Zweite Woche	Dritte Woche	Vierte Woche
Anzahl der Tabletten	1 Tablette SIFROL 0,18 mg ODER 2 Tabletten SIFROL 0,088 mg	1 Tablette SIFROL 0,35 mg ODER 2 Tabletten SIFROL 0,18 mg ODER 4 Tabletten SIFROL 0,088 mg	1 Tablette SIFROL 0,35 mg und 1 Tablette SIFROL 0,18 mg ODER 3 Tabletten SIFROL 0,18 mg ODER 6 Tabletten SIFROL 0,088 mg
Tagesgesamtdosis (mg)	0,18	0,35	0,54

Die tägliche Dosis sollte 6 Tabletten SIFROL 0,088 mg oder eine Dosis von 0,54 mg (0,75 mg Pramipexol-Salz) nicht überschreiten.

Wenn Sie die Tabletten länger als ein paar Tage absetzen und erneut mit der Behandlung beginnen möchten, müssen Sie wieder mit der niedrigsten Dosis anfangen. Sie können dann die Dosis wieder erhöhen, wie Sie es beim ersten Mal gemacht haben. Fragen Sie Ihren Arzt um Rat.

Ihr Arzt wird die Behandlung nach drei Monaten beurteilen, um zu entscheiden, ob die Behandlung fortgesetzt wird oder nicht.

Patienten mit Nierenerkrankung

Wenn Sie eine schwere Nierenerkrankung haben, ist die Behandlung mit SIFROL möglicherweise für Sie nicht geeignet.

Wenn Sie eine größere Menge von SIFROL eingenommen haben, als Sie sollten

Sollten Sie versehentlich zu viele Tabletten eingenommen haben,

- wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt oder an die Notfallabteilung des nächstgelegenen Krankenhauses;
- können Sie Erbrechen, Ruhelosigkeit oder andere der in Abschnitt 4 beschriebenen Nebenwirkungen entwickeln.

Wenn Sie die Einnahme von SIFROL vergessen haben

Setzen Sie die Behandlung zum nächsten Zeitpunkt fort. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von SIFROL abbrechen

Brechen Sie die Einnahme von SIFROL nicht ab, ohne zuerst mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben.

Wenn Sie die Einnahme dieses Arzneimittels abbrechen müssen, wird Ihr Arzt die Dosis schrittweise verringern. Auf diese Weise wird das Risiko hinsichtlich einer Verschlechterung der Symptome herabgesetzt.

Wenn Sie an der Parkinson-Krankheit leiden, sollten Sie die Behandlung mit SIFROL nicht plötzlich abbrechen. Der plötzliche Abbruch kann bei Ihnen einen Krankheitszustand hervorrufen, der malignes neuroleptisches Syndrom genannt wird und ein erhebliches Gesundheitsrisiko darstellen kann. Zu den Symptomen zählen:

- herabgesetzte oder fehlende Muskelbewegungen (Akinesie)
- Muskelsteifheit
- Fieber
- instabiler Blutdruck
- erhöhte Herzfrequenz (Tachykardie)
- Verwirrtheit

- eingeschränktes Bewusstsein (z. B. Koma)

Wenn Sie die Einnahme von SIFROL abbrechen oder reduzieren, könnte dies bei Ihnen auch einen Krankheitszustand hervorrufen, der Dopaminagonistenentzugssyndrom genannt wird. Zu den Symptomen zählen Depression, Teilnahmslosigkeit (Apathie), Angst, Müdigkeit, Schwitzen oder Schmerzen. Wenn Sie diese Symptome bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	kann mehr als 1 von 10 Personen betreffen
Häufig:	kann bis 1 von 10 Personen betreffen
Gelegentlich:	kann bis 1 von 100 Personen betreffen
Selten:	kann bis 1 von 1 000 Personen betreffen
Sehr selten:	kann bis 1 von 10 000 Personen betreffen
Nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Wenn Sie unter der Parkinson-Krankheit leiden, können die folgenden Nebenwirkungen bei Ihnen auftreten:

Sehr häufig

- motorische Fehlfunktionen (Dyskinesie; z. B. abnorme, unkontrollierte Bewegungen der Gliedmaßen)
- Schläfrigkeit
- Schwindel
- Übelkeit

Häufig

- Drang, sich ungewöhnlich zu verhalten
- Halluzinationen (Dinge sehen, hören oder fühlen, die gar nicht da sind)
- Verwirrtheit
- Müdigkeit
- Schlaflosigkeit (Insomnie)
- Flüssigkeitseinlagerung im Gewebe, üblicherweise in den Beinen (peripheres Ödem)
- Kopfschmerzen
- niedriger Blutdruck (Hypotonie)
- abnorme Träume
- Verstopfung
- Sehstörungen
- Erbrechen
- Gewichtsabnahme einschließlich reduziertem Appetit

Gelegentlich

- Paranoia (z. B. übertriebene Angst um das eigene Wohlbefinden)
- Wahnvorstellungen
- übermäßige Schläfrigkeit während des Tages und plötzliches Einschlafen
- Gedächtnisstörung (Amnesie)
- erhöhter Bewegungsdrang und Unfähigkeit, sich ruhig zu verhalten (Hyperkinesie)
- Gewichtszunahme
- allergische Reaktionen (z. B. Hautausschlag, Juckreiz, Überempfindlichkeit)

- ohnmächtig werden
- Herzversagen (Herzerkrankung, die Kurzatmigkeit und Schwellungen an den Knöcheln verursachen kann)*
- unzureichende Ausschüttung des antidiuretischen Hormons (inadäquate ADH-Sekretion)*
- Ruhelosigkeit
- Atemnot (Dyspnoe)
- Schluckauf
- Lungenentzündung (Pneumonie)
- Unfähigkeit, dem Impuls, dem Trieb oder der Versuchung zu widerstehen, bestimmte Dinge zu tun, die Ihnen oder anderen schaden könnten, z. B.:
 - Spielsucht, ohne Rücksicht auf persönliche oder familiäre Konsequenzen
 - verändertes oder verstärktes sexuelles Interesse und Verhalten, das Sie oder andere beunruhigt, z. B. ein verstärkter Sexualtrieb
 - unkontrollierbares zwanghaftes Einkaufen oder Geldausgeben
 - Essattacken (Verzehr großer Mengen in kurzer Zeit) oder zwanghaftes Essen (mehr als normal und über das Sättigungsgefühl hinaus)*
- Delir (verminderte Aufmerksamkeit, Verwirrtheit, Realitätsverlust)

Selten

- manisches Verhalten (Unruhe, euphorische Stimmung oder Übererregtheit)
- spontane Peniserektion

Nicht bekannt

- Nach dem Absetzen Ihrer SIFROL-Behandlung oder einer Dosisreduktion können Depression, Apathie, Angst, Müdigkeit, Schwitzen oder Schmerzen auftreten (das sogenannte Dopaminagonistenentzugssyndrom, DAWS).

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn eine dieser Verhaltensweisen bei Ihnen auftritt. Ihr Arzt wird mit Ihnen besprechen, wie diese Symptome kontrolliert oder eingedämmt werden können.

Für die mit * gekennzeichneten Nebenwirkungen ist eine genaue Häufigkeitsschätzung nicht möglich, da diese Nebenwirkungen nicht in klinischen Studien mit 2 762 Patienten, die mit Pramipexol behandelt wurden, beobachtet wurden. Die Häufigkeitskategorie ist wahrscheinlich nicht höher als „gelegentlich“.

Wenn Sie unter dem Restless-Legs-Syndrom leiden, können die folgenden Nebenwirkungen bei Ihnen auftreten:

Sehr häufig

- Übelkeit
- die Beschwerden beim Restless-Legs-Syndrom treten früher ein als sonst, sind intensiver oder betreffen andere Gliedmaßen (Augmentation bei Restless-Legs-Syndrom).

Häufig

- Veränderungen des Schlafverhaltens, wie z. B. Schlaflosigkeit (Insomnie) und Schläfrigkeit
- Müdigkeit
- Kopfschmerzen
- abnorme Träume
- Verstopfung
- Schwindel
- Erbrechen

Gelegentlich

- Drang, sich ungewöhnlich zu verhalten*
- Herzversagen (Herzerkrankung, die Kurzatmigkeit und Schwellungen an den Knöcheln verursachen kann)*
- unzureichende Ausschüttung des antidiuretischen Hormons (inadäquate ADH-Sekretion)*

- motorische Fehlfunktionen (Dyskinesie; z. B. abnorme, unkontrollierte Bewegungen der Gliedmaßen)
- erhöhter Bewegungsdrang und Unfähigkeit, sich ruhig zu verhalten (Hyperkinesie)*
- Paranoia (z. B. übertriebene Angst um das eigene Wohlbefinden)*
- Wahnvorstellungen*
- Gedächtnisstörung (Amnesie)*
- Halluzinationen (Dinge sehen, hören oder fühlen, die gar nicht da sind)
- Verwirrtheit
- übermäßige Schläfrigkeit während des Tages und plötzliches Einschlafen
- Gewichtszunahme
- niedriger Blutdruck (Hypotonie)
- Flüssigkeitseinlagerung im Gewebe, üblicherweise in den Beinen (peripheres Ödem)
- allergische Reaktionen (z. B. Hautausschlag, Juckreiz, Überempfindlichkeit)
- ohnmächtig werden
- Ruhelosigkeit
- Sehstörungen
- Gewichtsabnahme einschließlich vermindertem Appetit
- Atemnot (Dyspnoe)
- Schluckauf
- Lungenentzündung (Pneumonie)*
- Unfähigkeit, dem Impuls, dem Trieb oder der Versuchung zu widerstehen, bestimmte Dinge zu tun, die Ihnen oder anderen schaden könnten, z. B.:
 - Spielsucht, ohne Rücksicht auf persönliche oder familiäre Konsequenzen*
 - verändertes oder verstärktes sexuelles Interesse und Verhalten, das Sie oder andere beunruhigt, z. B. ein verstärkter Sexualtrieb*
 - unkontrollierbares zwanghaftes Einkaufen oder Geldausgeben*
 - Essattacken (Verzehr großer Mengen in kurzer Zeit) oder zwanghaftes Essen (mehr als normal und über das Sättigungsgefühl hinaus)*
- manisches Verhalten (Unruhe, euphorische Stimmung oder Übererregtheit)*
- Delir (verminderte Aufmerksamkeit, Verwirrtheit, Realitätsverlust)*

Selten

- spontane Peniserektion

Nicht bekannt

- Nach dem Absetzen Ihrer SIFROL-Behandlung oder einer Dosisreduktion können Depression, Apathie, Angst, Müdigkeit, Schwitzen oder Schmerzen auftreten (das sogenannte Dopaminagonistenentzugssyndrom, DAWS).

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn eine dieser Verhaltensweisen bei Ihnen auftritt. Ihr Arzt wird mit Ihnen besprechen, wie diese Symptome kontrolliert oder eingedämmt werden können.

Für die mit * gekennzeichneten Nebenwirkungen ist eine genaue Häufigkeitsschätzung nicht möglich, da diese Nebenwirkungen nicht in klinischen Studien mit 1 395 Patienten, die mit Pramipexol behandelt wurden, beobachtet wurden. Die Häufigkeitskategorie ist wahrscheinlich nicht höher als „gelegentlich“.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist SIFROL aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 30 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was SIFROL enthält

Der Wirkstoff ist: Pramipexol.

Jede Tablette enthält 0,088 mg, 0,18 mg, 0,35 mg oder 0,7 mg Pramipexol, entsprechend 0,125 mg, 0,25 mg, 0,5 mg bzw. 1 mg Pramipexoldihydrochlorid 1 H₂O.

Die sonstigen Bestandteile sind: Mannitol (Ph. Eur.), Maisstärke, hochdisperses Siliciumdioxid, Povidon (K25) und Magnesiumstearat (Ph. Eur.).

Wie SIFROL aussieht und Inhalt der Packung

SIFROL 0,088 mg Tabletten sind weiß, rund und flach, ohne Bruchkerbe.

SIFROL 0,18 mg Tabletten und SIFROL 0,35 mg Tabletten sind weiß, oval und flach. Die Tabletten haben eine Bruchkerbe und sind in zwei Hälften teilbar.

SIFROL 0,7 mg Tabletten sind weiß, rund und flach. Die Tabletten haben eine Bruchkerbe und sind in zwei Hälften teilbar.

Bei allen Tabletten ist das Boehringer Ingelheim Firmenlogo auf der einen Seite eingepreßt und jeweils der Code „P6“, „P7“, „P8“ oder „P9“ auf der anderen Seite entsprechend den Stärken 0,088 mg, 0,18 mg, 0,35 mg oder 0,7 mg.

Alle Stärken von SIFROL sind in Aluminium-Blisterpackungen mit 10 Tabletten pro Blisterstreifen in Packungen mit jeweils 3 oder 10 Blisterstreifen (30 oder 100 Tabletten) erhältlich. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein
Deutschland

Hersteller

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein
Deutschland

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51-61
59320 Ennigerloh
Deutschland

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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 Bucuresti
Tel: +40 21 302 28 00

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {Monat JJJJ}.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

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

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist SIFROL und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von SIFROL beachten?
3. Wie ist SIFROL einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist SIFROL aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist SIFROL und wofür wird es angewendet?

SIFROL enthält den Wirkstoff Pramipexol und gehört zur Gruppe der Dopaminagonisten, die die Dopaminrezeptoren des Gehirns stimulieren. Die Stimulation der Dopaminrezeptoren löst Nervenimpulse im Gehirn aus, die dabei helfen, Körperbewegungen zu kontrollieren.

SIFROL wird angewendet zur Behandlung der Symptome bei idiopathischer Parkinson-Krankheit bei Erwachsenen. Es kann entweder allein oder in Kombination mit Levodopa (einem anderen Antiparkinsonmittel) angewendet werden.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von SIFROL beachten?

SIFROL darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Pramipexol oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie SIFROL einnehmen. Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Beschwerden oder Symptome haben (hatten) oder entwickeln, insbesondere in den nachfolgend angeführten Fällen:

- Nierenerkrankung
- Halluzinationen (Dinge sehen, hören oder fühlen, die gar nicht da sind). Die meisten Halluzinationen sind visueller Art.
- Motorische Fehlfunktionen (Dyskinesien; z. B. abnorme, unkontrollierte Bewegungen der Gliedmaßen). Wenn Sie an fortgeschrittener Parkinson-Krankheit leiden und auch Levodopa einnehmen, könnten Sie während der schrittweisen Erhöhung der Dosierung von SIFROL

- motorische Fehlfunktionen (Dyskinesien) entwickeln.
- Dystonie (Unvermögen, den Körper und Hals in einer geraden und aufrechten Position zu halten [axiale Dystonie]). Insbesondere können bei Ihnen eine Vorwärtsbeugung des Halses und des Kopfes (auch Antecollis genannt), eine Vorwärtsbeugung des Rumpfes (auch Kamptokormie genannt) oder eine Seitwärtsbeugung des Rumpfes (auch Pleurothotonus oder Pisa-Syndrom genannt) auftreten.
- Schläfrigkeit und plötzliche Einschlafattacken
- Psychose (z. B. vergleichbar mit Symptomen wie bei Schizophrenie)
- Sehstörungen. Lassen Sie während der Behandlung mit SIFROL Ihre Augen in regelmäßigen Abständen untersuchen.
- Schwere Herz- oder Blutgefäßerkrankung. Ihr Blutdruck sollte regelmäßig überprüft werden, besonders zu Beginn der Behandlung. Damit soll ein Abfall des Blutdrucks beim Aufstehen (orthostatische Hypotonie) vermieden werden.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie oder Ihre Familie/Ihr Betreuer bemerken, dass Sie einen Drang oder ein Verlangen nach ungewöhnlichen Verhaltensweisen entwickeln, und dass Sie dem Impuls, dem Trieb oder der Versuchung nicht widerstehen können, bestimmte Dinge zu tun, die Ihnen oder anderen schaden könnten. Diese sogenannten Impulskontrollstörungen können sich in Verhaltensweisen wie Spielsucht, Essattacken, übermäßigem Geldausgeben oder übersteigertem Sexualtrieb äußern oder darin, dass Sie von vermehrten sexuellen Gedanken oder Gefühlen beherrscht werden. Möglicherweise muss Ihr Arzt dann die Dosis anpassen oder die Behandlung abbrechen.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie oder Ihre Familie/Ihr Betreuer bemerken, dass Sie manisches Verhalten (Unruhe, euphorische Stimmung oder Übererregtheit) oder Delir (verminderte Aufmerksamkeit, Verwirrtheit, Realitätsverlust) entwickeln. Möglicherweise muss Ihr Arzt dann die Dosis anpassen oder die Behandlung abbrechen.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie nach dem Absetzen Ihrer SIFROL-Behandlung oder einer Dosisreduktion Symptome wie Depression, Apathie, Angst, Müdigkeit, Schwitzen oder Schmerzen verspüren. Wenn diese Probleme länger als wenige Wochen anhalten, muss Ihr Arzt Ihre Behandlung eventuell anpassen.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn es bei Ihnen zu einem Unvermögen, den Körper und Hals in einer geraden und aufrechten Position zu halten (axiale Dystonie), kommt. Falls dies der Fall ist, kann Ihr Arzt gegebenenfalls entscheiden, Ihre Medikation anzupassen oder zu ändern.

SIFROL Retardtabletten sind speziell gestaltete Tabletten, aus denen der Wirkstoff nach und nach freigesetzt wird, nachdem eine Tablette eingenommen wurde. Gelegentlich können Teile von Tabletten im Stuhl (Fäzes) auftauchen und wie ganze Tabletten aussehen. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Tablettenstücke in Ihren Fäzes feststellen.

Kinder und Jugendliche

SIFROL wird für die Anwendung bei Kindern oder Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen.

Einnahme von SIFROL zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden. Dies umfasst auch Arzneimittel, pflanzliche Mittel, Reformkost oder Nahrungsergänzungsmittel, die nicht verschreibungspflichtig sind.

Sie sollten die Einnahme von SIFROL zusammen mit antipsychotischen Arzneimitteln vermeiden.

Seien Sie vorsichtig, wenn Sie folgende Arzneimittel einnehmen:

- Cimetidin (zur Behandlung bei erhöhter Magensäure und bei Magengeschwüren)
- Amantadin (kann zur Behandlung der Parkinson-Krankheit angewendet werden)
- Mexiletin (zur Behandlung des unregelmäßigen Herzschlags, der sogenannten ventrikulären Arrhythmie)

- Zidovudin (kann zur Behandlung des erworbenen Immundefektsyndroms [AIDS] angewendet werden, einer Erkrankung des menschlichen Immunsystems)
- Cisplatin (zur Behandlung verschiedener Krebserkrankungen)
- Chinin (kann zur Vorbeugung schmerzhafter nächtlicher Beinkrämpfe und zur Behandlung eines Typs von Malaria – bekannt als Malaria falciparum [maligne Malaria] – angewendet werden)
- Procainamid (zur Behandlung des unregelmäßigen Herzschlags)

Wenn Sie Levodopa einnehmen, wird eine Verringerung der Dosis von Levodopa zu Beginn der Behandlung mit SIFROL empfohlen.

Seien Sie vorsichtig, wenn Sie Arzneimittel mit beruhigender (sedierender) Wirkung einnehmen oder wenn Sie Alkohol trinken. In diesen Fällen könnte SIFROL Ihre Fähigkeit, ein Fahrzeug zu führen oder eine Maschine zu bedienen, beeinträchtigen.

Einnahme von SIFROL zusammen mit Nahrungsmitteln, Getränken und Alkohol

Seien Sie vorsichtig, wenn Sie während der Behandlung mit SIFROL Alkohol trinken. SIFROL kann zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. Ihr Arzt wird dann mit Ihnen besprechen, ob Sie die Einnahme von SIFROL fortsetzen sollen.

Die Auswirkung von SIFROL auf das ungeborene Kind ist nicht bekannt. Nehmen Sie daher SIFROL nicht ein, wenn Sie schwanger sind, es sei denn, Ihr Arzt gibt Ihnen entsprechende Anweisung.

SIFROL sollte während der Stillzeit nicht eingenommen werden. SIFROL kann die Milchbildung hemmen. Darüber hinaus kann es in die Muttermilch übertreten und zum Säugling gelangen. Wenn eine Behandlung mit SIFROL für notwendig erachtet wird, sollte abgestillt werden.

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

SIFROL kann Halluzinationen (Dinge sehen, hören oder fühlen, die gar nicht da sind) hervorrufen. Wenn Sie davon betroffen sind, dürfen Sie weder ein Fahrzeug führen noch Maschinen bedienen.

SIFROL wird mit Schläfrigkeit und plötzlichen Einschlafattacken in Verbindung gebracht, insbesondere bei Patienten mit einer Parkinson-Krankheit. Wenn derartige Nebenwirkungen bei Ihnen auftreten sollten, dürfen Sie weder ein Fahrzeug führen noch Maschinen bedienen. Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn diese Nebenwirkungen auftreten.

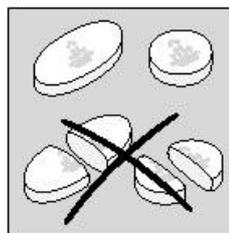
3. Wie ist SIFROL einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind. Ihr Arzt wird Sie bezüglich der richtigen Dosierung beraten.

Nehmen Sie SIFROL Retardtabletten nur einmal am Tag und an jedem Tag ungefähr um die gleiche Zeit ein.

SIFROL kann zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Schlucken Sie die Tabletten im Ganzen mit Wasser.

Die Retardtabletten nicht kauen, teilen oder zerbrechen, sonst besteht das Risiko einer Überdosierung, weil das Arzneimittel zu schnell in Ihrem Körper freigesetzt werden kann.



Während der ersten Woche beträgt die übliche tägliche Dosis 0,26 mg Pramipexol. Die Dosis wird alle 5-7 Tage nach Anweisung Ihres Arztes erhöht, bis Ihre Symptome unter Kontrolle sind (Erhaltungsdosis).

Dosiserhöhungsschema für SIFROL Retardtabletten		
Woche	Tagesdosis (mg)	Anzahl der Tabletten
1	0,26	1 SIFROL 0,26 mg Retardtablette
2	0,52	1 SIFROL 0,52 mg Retardtablette ODER 2 SIFROL 0,26 mg Retardtabletten
3	1,05	1 SIFROL 1,05 mg Retardtablette ODER 2 SIFROL 0,52 mg Retardtabletten ODER 4 SIFROL 0,26 mg Retardtabletten

Die übliche Erhaltungsdosis beträgt 1,05 mg pro Tag. Es kann jedoch sein, dass Ihre Dosis noch weiter erhöht werden muss. Ihr Arzt kann die Dosis gegebenenfalls auf maximal 3,15 mg Pramipexol pro Tag erhöhen. Eine niedrigere Erhaltungsdosis von einer SIFROL 0,26 mg Retardtablette pro Tag ist ebenso möglich.

Patienten mit Nierenerkrankung

Wenn Sie eine Nierenerkrankung haben, kann Ihr Arzt Ihnen empfehlen, in der ersten Woche nur an jedem zweiten Tag die übliche Anfangsdosis von 0,26 mg Retardtabletten einzunehmen. Danach kann Ihr Arzt die Dosis gegebenenfalls auf eine 0,26 mg Retardtablette pro Tag erhöhen. Wenn eine weitere Dosissteigerung erforderlich ist, kann Ihr Arzt die Dosis in Schritten von 0,26 mg Pramipexol anpassen.

Wenn Sie schwerwiegende Nierenprobleme haben, muss Ihr Arzt Sie möglicherweise auf ein anderes Pramipexol-Präparat umstellen. Wenn sich Ihre Nierenprobleme während der Behandlung verschlechtern, wenden Sie sich bitte umgehend an Ihren Arzt.

Wenn Sie von (unverzögert freisetzen) SIFROL Tabletten wechseln

Ihr Arzt wird Ihre Dosis für die SIFROL Retardtabletten auf der Basis der Dosis der (unverzögert freisetzen) SIFROL Tabletten, die Sie eingenommen haben, festsetzen.

Nehmen Sie Ihre (unverzögert freisetzen) SIFROL Tabletten am Tag vor dem Wechsel wie gewohnt ein. Am nächsten Morgen nehmen Sie Ihre SIFROL Retardtablette – nehmen Sie keine weiteren (unverzögert freisetzen) SIFROL Tabletten ein.

Wenn Sie eine größere Menge von SIFROL eingenommen haben, als Sie sollten

Sollten Sie versehentlich zu viele Tabletten eingenommen haben,

- wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt oder an die Notfallabteilung des nächstgelegenen Krankenhauses;
- können Sie Erbrechen, Ruhelosigkeit oder andere der in Abschnitt 4 beschriebenen Nebenwirkungen entwickeln.

Wenn Sie die Einnahme von SIFROL vergessen haben

Falls Sie vergessen haben, eine Dosis von SIFROL einzunehmen, sich aber innerhalb von 12 Stunden nach Ihrer gewohnten Zeit daran erinnern, nehmen Sie Ihre Tablette unverzüglich ein und die nächste Tablette dann wieder zur gewohnten Zeit.

Falls Sie es länger als 12 Stunden vergessen haben, nehmen Sie die nächste Einzeldosis einfach zur gewohnten Zeit ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von SIFROL abbrechen

Brechen Sie die Einnahme von SIFROL nicht ab, ohne zuerst mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben. Wenn Sie die Einnahme dieses Arzneimittels abbrechen müssen, wird Ihr Arzt die Dosis schrittweise verringern. Auf diese Weise wird das Risiko hinsichtlich einer Verschlechterung der Symptome herabgesetzt.

Wenn Sie an der Parkinson-Krankheit leiden, sollten Sie die Behandlung mit SIFROL nicht plötzlich abbrechen. Der plötzliche Abbruch kann bei Ihnen einen Krankheitszustand hervorrufen, der malignes neuroleptisches Syndrom genannt wird und ein erhebliches Gesundheitsrisiko darstellen kann. Zu den Symptomen zählen:

- herabgesetzte oder fehlende Muskelbewegungen (Akinesie)
- Muskelsteifheit
- Fieber
- instabiler Blutdruck
- erhöhte Herzfrequenz (Tachykardie)
- Verwirrtheit
- eingeschränktes Bewusstsein (z. B. Koma)

Wenn Sie die Einnahme von SIFROL abbrechen oder reduzieren, könnte dies bei Ihnen auch einen Krankheitszustand hervorrufen, der Dopaminagonistenentzugssyndrom genannt wird. Zu den Symptomen zählen Depression, Teilnahmslosigkeit (Apathie), Angst, Müdigkeit, Schwitzen oder Schmerzen. Wenn Sie diese Symptome bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	kann mehr als 1 von 10 Personen betreffen
Häufig:	kann bis 1 von 10 Personen betreffen
Gelegentlich:	kann bis 1 von 100 Personen betreffen
Selten:	kann bis 1 von 1 000 Personen betreffen
Sehr selten:	kann bis 1 von 10 000 Personen betreffen
Nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Die folgenden Nebenwirkungen können bei Ihnen auftreten:

Sehr häufig

- motorische Fehlfunktionen (Dyskinesie; z. B. abnorme, unkontrollierte Bewegungen der Gliedmaßen)
- Schläfrigkeit
- Schwindel
- Übelkeit

Häufig

- Drang, sich ungewöhnlich zu verhalten
- Halluzinationen (Dinge sehen, hören oder fühlen, die gar nicht da sind)
- Verwirrtheit
- Müdigkeit
- Schlaflosigkeit (Insomnie)
- Flüssigkeitseinlagerung im Gewebe, üblicherweise in den Beinen (peripheres Ödem)
- Kopfschmerzen
- niedriger Blutdruck (Hypotonie)
- abnorme Träume
- Verstopfung
- Sehstörungen
- Erbrechen
- Gewichtsabnahme einschließlich reduziertem Appetit

Gelegentlich

- Paranoia (z. B. übertriebene Angst um das eigene Wohlbefinden)
- Wahnvorstellungen
- übermäßige Schläfrigkeit während des Tages und plötzliches Einschlafen
- Gedächtnisstörung (Amnesie)
- erhöhter Bewegungsdrang und Unfähigkeit, sich ruhig zu verhalten (Hyperkinesie)
- Gewichtszunahme
- allergische Reaktionen (z. B. Hautausschlag, Juckreiz, Überempfindlichkeit)
- ohnmächtig werden
- Herzversagen (Herzerkrankung, die Kurzatmigkeit und Schwellungen an den Knöcheln verursachen kann)*
- unzureichende Ausschüttung des antidiuretischen Hormons (inadäquate ADH-Sekretion)*
- Ruhelosigkeit
- Atemnot (Dyspnoe)
- Schluckauf
- Lungenentzündung (Pneumonie)
- Unfähigkeit, dem Impuls, dem Trieb oder der Versuchung zu widerstehen, bestimmte Dinge zu tun, die Ihnen oder anderen schaden könnten, z. B.:
 - Spielsucht, ohne Rücksicht auf persönliche oder familiäre Konsequenzen
 - verändertes oder verstärktes sexuelles Interesse und Verhalten, das Sie oder andere beunruhigt, z. B. ein verstärkter Sexualtrieb
 - unkontrollierbares zwanghaftes Einkaufen oder Geldausgeben
 - Essattacken (Verzehr großer Mengen in kurzer Zeit) oder zwanghaftes Essen (mehr als normal und über das Sättigungsgefühl hinaus)*
- Delir (verminderte Aufmerksamkeit, Verwirrtheit, Realitätsverlust)

Selten

- manisches Verhalten (Unruhe, euphorische Stimmung oder Übererregtheit)
- spontane Peniserektion

Nicht bekannt

- Nach dem Absetzen Ihrer SIFROL-Behandlung oder einer Dosisreduktion können Depression, Apathie, Angst, Müdigkeit, Schwitzen oder Schmerzen auftreten (das sogenannte Dopaminagonistenentzugssyndrom, DAWS).

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn eine dieser Verhaltensweisen bei Ihnen auftritt. Ihr Arzt wird mit Ihnen besprechen, wie diese Symptome kontrolliert oder eingedämmt werden können.

Für die mit * gekennzeichneten Nebenwirkungen ist eine genaue Häufigkeitsschätzung nicht möglich, da diese Nebenwirkungen nicht in klinischen Studien mit 2 762 Patienten, die mit Pramipexol behandelt wurden, beobachtet wurden. Die Häufigkeitskategorie ist wahrscheinlich nicht höher als „gelegentlich“.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist SIFROL aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was SIFROL enthält

Der Wirkstoff ist: Pramipexol.

Jede Tablette enthält 0,26 mg, 0,52 mg, 1,05 mg, 1,57 mg, 2,1 mg, 2,62 mg oder 3,15 mg Pramipexol als 0,375 mg, 0,75 mg, 1,5 mg, 2,25 mg, 3 mg, 3,75 mg oder 4,5 mg Pramipexoldihydrochlorid 1 H₂O.

Die sonstigen Bestandteile sind: Hypromellose 2208, Maisstärke, Carbomer 941, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph. Eur.).

Wie SIFROL aussieht und Inhalt der Packung

SIFROL 0,26 mg und 0,52 mg Retardtabletten sind weiß bis beige, haben eine runde Form und abgerundete Kanten.

SIFROL 1,05 mg, 1,57 mg, 2,1 mg, 2,62 mg und 3,15 mg Retardtabletten sind weiß bis beige und haben eine ovale Form.

Bei allen Tabletten ist das Boehringer Ingelheim Firmenlogo auf der einen Seite eingepreßt und jeweils der Code „P1“, „P2“, „P3“, „P12“, „P4“, „P13“ oder „P5“ auf der anderen Seite entsprechend den Stärken 0,26 mg, 0,52 mg, 1,05 mg, 1,57 mg, 2,1 mg, 2,62 mg oder 3,15 mg.

Alle Stärken von SIFROL sind in Aluminium-Blisterpackungen mit 10 Tabletten pro Blisterstreifen in Packungen mit jeweils 1, 3 oder 10 Blisterstreifen (10, 30 oder 100 Retardtabletten) erhältlich. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein
Deutschland

Hersteller

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein
Deutschland

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51-61
59320 Ennigerloh
Deutschland

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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 Bucuresti
Tel: +40 21 302 28 00

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {Monat JJJJ}.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.