

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

SIFROL 0,088 mg tabletter

Hver tablett inneholder 0,125 mg pramipeksoldihydrokloridmonohydrat tilsvarende 0,088 mg pramipeksol.

SIFROL 0,18 mg tabletter

Hver tablett inneholder 0,25 mg pramipeksoldihydrokloridmonohydrat tilsvarende 0,18 mg pramipeksol.

SIFROL 0,35 mg tabletter

Hver tablett inneholder 0,5 mg pramipeksoldihydrokloridmonohydrat tilsvarende 0,35 mg pramipeksol.

SIFROL 0,7 mg tabletter

Hver tablett inneholder 1,0 mg pramipeksoldihydrokloridmonohydrat tilsvarende 0,7 mg pramipeksol.

Merk:

Pramipeksoldoser publisert i litteraturen refererer til saltet.

Dosene angis derfor både som pramipeksol base og pramipeksol salt (i parentes).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

SIFROL 0,088 mg tabletter

Tablettene er hvite, flate, med rund form, og er preget med en kode (én side med koden P6, og én side med Boehringer Ingelheim firmasymbol).

SIFROL 0,18 mg tabletter

Tablettene er hvite, flate, med oval form, med delestrek på begge sider, og er preget med en kode (én side med koden P7, og én side med Boehringer Ingelheim firmasymbol).

Tablettene kan deles i to like deler.

SIFROL 0,35 mg tabletter

Tablettene er hvite, flate, med oval form, med delestrek på begge sider, og er preget med en kode (én side med koden P8, og én side med Boehringer Ingelheim firmasymbol).

Tablettene kan deles i to like deler.

SIFROL 0,7 mg tabletter

Tablettene er hvite, flate, med rund form, med delestrek på begge sider, og er preget med en kode (én side med koden P9, og én side med Boehringer Ingelheim firmasymbol).

Tablettene kan deles i to like deler.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

SIFROL er indisert til voksne for symptomatisk behandling ved idiopatisk Parkinsons sykdom, alene (uten levodopa) eller i kombinasjon med levodopa, dvs. gjennom hele sykdomsforløpet til sene stadier hvor effekten av levodopa avtar eller varierer og fluktuasjoner i terapeutisk effekt oppstår ("end of dose" eller "on off" fluktuasjoner).

SIFROL er indisert til voksne for symptomatisk behandling ved moderat til alvorlig idiopatisk restless legs syndrom i doser opp til 0,54 mg base (0,75 mg salt) (se pkt. 4.2).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Parkinsons sykdom

Døgndosen bør tas likt fordelt 3 ganger i døgnet.

Innledende behandling

Dosen økes gradvis hver 5.-7. dag fra en startdose på 0,264 mg pramipeksol base (0,375 mg salt) pr. døgnet. Doseøkningen bør kontrolleres for å oppnå maksimum terapeutisk effekt uten at pasientene får uakseptable bivirkninger.

Skjema for doseøkning med SIFROL				
Uke	Dose (mg base)	Døgndose (mg base)	Dose (mg salt)	Døgndose (mg salt)
1	3 x 0,088	0,264	3 x 0,125	0,375
2	3 x 0,18	0,54	3 x 0,25	0,75
3	3 x 0,35	1,1	3 x 0,5	1,50

Hvis en ytterligere doseøkning er nødvendig, bør døgndosen økes med 0,54 mg av pramipeksol basen (0,75 mg salt) ukentlig opp til maksimal døgndose på 3,3 mg pramipeksol base (4,5 mg salt). Økt forekomst av somnolens er sett ved doser over 1,5 mg (salt) pr. dag (se pkt. 4.8).

Vedlikeholdsbehandling

Den individuelle pramipeksoldosen bør være innenfor 0,264 mg base (0,375 mg salt) til maksimalt 3,3 mg base (4,5 mg salt) pr. døgnet. Ved økning av dosen ble det i pivotale studier observert effekt allerede ved en døgndose på 1,1 mg pramipeksol base (1,5 mg salt). Ytterligere doseøkning bør foretas på bakgrunn av klinisk respons og forekomst av bivirkninger. I kliniske studier ble ca. 5 % av pasientene behandlet med doser lavere enn 1,1 mg base (1,5 mg salt). Ved langt framskreden Parkinsons sykdom kan høyere pramipeksoldoser enn 1,1 mg base (1,5 mg salt) pr. døgnet være hensiktsmessig hos pasienter hvor en reduksjon av levodopa er ønskelig. Det anbefales å redusere levodopadosen både under doseopptrapping og ved vedlikeholdsbehandling med SIFROL, avhengig av den enkelte pasients respons (se pkt. 4.5).

Seponering av behandlingen

Brå seponering av dopaminerg terapi kan føre til utvikling av malignt nevroleptikasyndrom eller dopaminagonist seponeringssyndrom. Pramipeksol bør derfor seponeres gradvis med 0,54 mg base (0,75 mg salt) daglig til døgndosen er redusert til 0,54 mg base (0,75 mg salt). Deretter bør dosen reduseres med 0,264 mg base (0,375 mg salt) pr. dag (se pkt. 4.4). Dopaminagonist seponeringssyndrom kan likevel forekomme under nedtrapping, og en midlertidig økning av dosen kan være nødvendig før nedtrappingen gjenopptas (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Eliminasjonen av pramipeksol er avhengig av nyrefunksjonen. Følgende doseregime foreslås som initial terapi:

Hos pasienter med kreatininclearance over 50 ml/min. kreves ingen reduksjon av døgndosen eller doseringsfrekvensen.

Hos pasienter med kreatininclearance mellom 20 og 50 ml/min. bør startdosen med SIFROL fordeles på to daglige doser à 0,088 mg base (0,125 mg salt), totalt 0,176 mg base (0,25 mg salt) daglig. En maksimal døgndose på 1,57 mg pramipeksol base (2,25 mg salt) må ikke overskrides.

Hos pasienter med kreatininclearance mindre enn 20 ml/min bør døgndosen med SIFROL gis som enkeltdose og starte med 0,088 mg base (0,125 mg salt) pr. døgn. En maksimal døgndose på 1,1 mg pramipeksol base (1,5 mg salt) må ikke overskrides.

Hvis nyrefunksjonen faller under vedlikeholdsbehandling, bør SIFROL-dosen reduseres med samme prosent som nedgangen i kreatininclearance, dvs. hvis f. eks. kreatininclearance går ned med 30 %, skal døgndosen med SIFROL reduseres med 30 %. Døgndosen kan fordeles på to daglige doser hvis kreatininclearance er mellom 20 og 50 ml/min., og gis som en enkeltdose hvis kreatininclearance er under 20 ml/min.

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med nedsatt leverfunksjon er dosereduksjon sannsynligvis ikke nødvendig da ca. 90 % av absorbert virkestoff skilles ut gjennom nyrene. En mulig påvirkning av leverinsuffisiens på SIFROLS farmakokinetikk er imidlertid ikke undersøkt.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av SIFROL hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. Det er ikke relevant å bruke SIFROL i den pediatriske populasjonen ved indikasjonen Parkinsons sykdom.

Restless legs syndrom

Anbefalt startdose av SIFROL er 0,088 mg base (0,125 mg salt) en gang daglig, 2-3 timer før sengetid. Hos pasienter som krever ytterligere symptomlindring, kan dosen økes hver 4.-7. dag til maksimalt 0,54 mg base (0,75 mg salt) pr. dag (som vist i tabellen under). Den laveste effektive dosen skal brukes (se pkt. 4.4 *Restless legs-augmentasjonssyndrom*).

Dosering av SIFROL		
Titrerings-trinn	En gang daglig, kveldsdose (mg base)	En gang daglig, kveldsdose (mg salt)
1	0,088	0,125
2*	0,18	0,25
3*	0,35	0,50
4*	0,54	0,75
* ved behov		

Pasientens respons bør evalueres etter 3 måneders behandling, og behovet for å fortsette behandlingen bør vurderes. Hvis behandlingen avbrytes i mer enn noen få dager, bør den gjenopptas med dosetitrering som beskrevet ovenfor.

Seponering av behandlingen

Siden døgndosen ved restless legs syndrom ikke vil overskride 0,54 mg base (0,75 mg salt), kan behandlingen med SIFROL seponeres uten nedtrapping. I en 26 ukers placebokontrollert studie ble det observert tilbakefall av RLS symptomer (forverring av alvorlighetsgrad av symptomene sammenlignet med baseline) hos 10 % av pasientene (14 av 135) etter brå seponering av behandlingen. Effekten var lik ved alle doser.

Nedsatt nyrefunksjon

Eliminasjonen av pramipeksol er avhengig av nyrefunksjonen. Hos pasienter med kreatininclearance over 20 ml/min. kreves ingen reduksjon av døgndosen.

Bruk av SIFROL er ikke undersøkt hos hemodialyse-pasienter eller hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med nedsatt leverfunksjon kreves ingen dosereduksjon da ca. 90 % av absorbert virkestoff skilles ut gjennom nyrene.

Pediatrisk populasjon

SIFROL er ikke anbefalt til barn eller ungdom under 18 år på grunn av manglende data vedrørende sikkerhet og effekt.

Tourettes syndrom

Pediatrisk populasjon

SIFROL anbefales ikke til barn og ungdom under 18 år da effekt og sikkerhet ikke har blitt fastslått i denne populasjonen. SIFROL bør ikke brukes hos barn og ungdom med Tourettes syndrom på grunn av en negativ nytte-risiko balanse for denne sykdommen (se pkt. 5.1).

Administrasjonsmåte

Tablettene tas peroralt og svelges med vann, sammen med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ved forskrivning av SIFROL til en pasient med Parkinsons sykdom og nedsatt nyrefunksjon, bør dosen reduseres, se pkt. 4.2.

Hallusinasjoner

Hallusinasjoner er en kjent bivirkning ved behandling med dopaminagonister og levodopa. Pasientene bør informeres om at hallusinasjoner (oftest visuelle) kan forekomme.

Dyskinesier

Ved langt framskreden Parkinsons sykdom, ved kombinasjonsbehandling med levodopa, kan dyskinesier forekomme under initial titrering av SIFROL. Hvis initiale dyskinesier oppstår, bør levodopadosen reduseres.

Dystoni

Aksial dystoni inkludert antecollis, kamptokormi og pleurotonus (Pisa-syndrom) har av og til blitt rapportert hos pasienter med Parkinsons sykdom ved oppstart eller gradvis økning av pramipeksoldosen. Selv om dystoni kan være et symptom på Parkinsons sykdom, har symptomene hos disse pasientene bedret seg etter nedtrapping eller seponering av pramipeksol. Dersom dystoni inntreffer, bør det dopaminerge legemiddelregimet evalueres og en justering av pramipeksoldosen bør vurderes.

Plutselig innsettende søvnepisoder og somnolens

Pramipeksol har vært forbundet med somnolens og plutselig innsettende søvnepisoder, særlig hos pasienter med Parkinsons sykdom. Plutselige søvnepisoder under normale daglige gjøremål, enkelte ganger uten varselsymptomer, er rapportert som mindre vanlig. Pasientene må informeres om dette og rådes til å vise forsiktighet ved bilkjøring og bruk av maskiner ved behandling med SIFROL. Pasienter

som har opplevd somnolens og/eller en plutselig søvnepisode må ikke kjøre bil eller betjene maskiner under behandling med SIFROL. Videre bør en dosereduksjon, eventuelt seponering av behandlingen vurderes. På grunn av mulighet for additive effekter må forsiktighet utvises når pasienten tar andre sederende legemidler eller bruker alkohol sammen med pramipeksol (se pkt. 4.5, 4.7 og 4.8).

Impulskontrollforstyrrelser

Pasienter bør kontrolleres regelmessig for utvikling av impulskontrollforstyrrelser. Pasienter og omsorgsytere bør være oppmerksomme på at symptomer på impulskontrollforstyrrelser som patologisk spilleavhengighet, økt libido, hyperseksualitet, kompulsivt forbruk eller shopping, overspising og kompulsiv spising kan forekomme hos pasienter som har blitt behandlet med dopaminagonister, inkludert SIFROL. Dosereduksjon / gradvis seponering bør vurderes hvis slike symptomer oppstår.

Mani og delirium

Pasienter bør overvåkes regelmessig for utvikling av mani og delirium. Pasienter og omsorgsytere bør være oppmerksomme på at mani og delirium kan oppstå hos pasienter som behandles med pramipeksol. Dosereduksjon/gradvis seponering bør vurderes hvis slike symptomer oppstår.

Pasienter med psykotiske lidelser

Pasienter med psykotiske lidelser bør bare behandles med dopaminagonister hvis behandlingens potensielle nytte oppveier risikoen. Samtidig behandling med antipsykotiske legemidler bør unngås (se pkt. 4.5).

Oftalmologisk kontroll

Regelmessig oftalmologisk kontroll anbefales, likeledes hvis synsforstyrrelser skulle oppstå.

Alvorlig hjertesykdom

Forsiktighet bør utvises ved alvorlig hjertesykdom. Blodtrykket bør kontrolleres regelmessig, særlig initialt, da det er en generell risiko for postural hypotensjon ved dopaminerg terapi.

Malignt nevroleptikasyndrom

Symptomer på malignt nevroleptikasyndrom er rapportert ved brå seponering av dopaminerg terapi (se pkt. 4.2).

Dopaminagonist seponeringssyndrom (DAWS)

DAWS har blitt rapportert med dopaminagonister, inkludert pramipeksol (se pkt. 4.8). Ved seponering av behandling hos pasienter med Parkinsons sykdom bør pramipeksol trappes ned gradvis (se pkt. 4.2). Begrensede data antyder at pasienter med impulskontrollforstyrrelser og de som får høy døgndose og/eller høye kumulative doser av dopaminagonister, kan ha høyere risiko for å utvikle DAWS. Seponeringssymptomer kan inkludere apati, angst, depresjon, fatigue, svetting og smerter, og responderer ikke på levodopa. Pasientene bør informeres om mulige seponeringssymptomer før nedtrapping og seponering av pramipeksol. Pasientene bør overvåkes nøye under nedtrapping og seponering. Ved alvorlige og/eller vedvarende seponeringssymptomer, kan midlertidig readministrering av laveste effektive dose pramipeksol vurderes.

Restless legs-augmentasjonssyndrom

Behandling av restless legs syndrom med pramipeksol kan føre til økning av plagene. Økningen består i opptreden av symptomene tidligere om kvelden (eller også om ettermiddagen), økte symptomer, og en spredning av symptomene til andre ekstremiteter.

Risikoen for augmentasjon kan øke med høyere dose. Før behandling skal pasienter informeres om at forsterkning av symptomene kan oppstå og bør rådes til å kontakte legen sin dersom de opplever symptomer på augmentasjon. Hvis augmentasjon mistenkes, må dosejustering til den laveste effektive dosen eller seponering av pramipeksol vurderes (se pkt. 4.2 og 4.8).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Plasmaproteinbinding

Pramipeksol bindes i liten grad til plasmaproteiner (< 20 %) og det er kun sett beskjedne biotransformasjoner hos mennesker. Interaksjoner med andre legemidler som påvirker plasmaproteinbindingen eller elimineres ved biotransformasjon er derfor usannsynlig. Da antikolinergika hovedsakelig elimineres ved metabolisme, er potensialet for interaksjon begrenset. Interaksjonen med antikolinergika er imidlertid ikke undersøkt. Det er ingen farmakokinetisk interaksjon med selegelin og levodopa.

Inhibitorer av aktiv renal eliminering

Cimetidin reduserte renal clearance av pramipeksol med ca. 34 %, sannsynligvis gjennom hemming av det kationiske sekretoriske transportsystem i renale tubuli. Legemidler som hemmer denne aktive renale tubulære sekresjonen eller som elimineres på denne måten, som cimetidin, amantadin, mexiletin, zidovudin, cisplatin, kinin og prokainamid, kan gi interaksjon med pramipeksol, noe som resulterer i redusert clearance av pramipeksol. En reduksjon av pramipeksoldosen bør derfor vurderes når disse legemidlene gis samtidig med SIFROL.

Kombinasjon med levodopa

Når SIFROL gis i kombinasjon med levodopa, anbefales det å redusere levodopadosen og å holde dosen av andre antiparkinsonmidler konstant mens SIFROL-dosen økes.

På grunn av mulighet for additive effekter må forsiktighet utvises når pasienten tar andre sederende legemidler eller bruker alkohol sammen med pramipeksol (se pkt. 4.4, 4.7 og 4.8).

Antipsykotiske legemidler

Samtidig behandling med antipsykotiske legemidler bør unngås (se pkt. 4.4), for eksempel hvis antagonistisk effekt kan forventes.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Sikkerheten ved bruk under graviditet og amming er ikke undersøkt hos mennesker. Pramipeksol var ikke teratogent i rotte og kanin, men var embryotoksisk i rotte ved doser som var toksiske for mordyret (se pkt. 5.3). SIFROL skal ikke brukes under graviditet hvis ikke strengt nødvendig, dvs. dersom den potensielle fordelene av behandlingen oppveier den potensielle risikoen for fosteret.

Amming

Siden pramipeksol hemmer utskillelsen av prolaktin hos mennesker, er en hemming av melkeproduksjonen forventet. Utskillelsen av pramipeksol i morsmelk er ikke undersøkt hos kvinner. Hos rotter var konsentrasjonen av virkestoffrelatert radioaktivitet høyere i morsmelk enn i plasma. Som følge av manglende data hos mennesker bør SIFROL ikke brukes ved amming. Hvis behandling med SIFROL er nødvendig, bør ammingen avsluttes.

Fertilitet

Det er ikke utført humane fertilitetsstudier vedrørende effekt. Som forventet av en dopaminagonist, påvirket pramipeksol brunstperioden og reduserte fertiliteten hos hunndyr. Disse dyrestudiene viste dog ingen direkte eller indirekte skadelig effekt med hensyn til fertiliteten hos hanndyr.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

SIFROL kan ha stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Hallusinasjoner eller somnolens kan forekomme.

Pasienter som opplever somnolens og/eller plutselige søvnepisoder under behandling med SIFROL, må advares mot å kjøre bil eller delta i andre aktiviteter hvor nedsatt oppmerksomhet kan medføre

risiko for alvorlig skade eller død for dem selv eller andre (f. eks. betjening av maskiner), så lenge slike tilbakevendende episoder og somnolens forekommer (se også pkt. 4.4, 4.5 og 4.8).

4.8 Bivirkninger

Basert på en analyse av samlede placebokontrollerte studier, som omfattet totalt 1923 pasienter behandlet med pramipeksol og 1354 pasienter behandlet med placebo, ble bivirkninger rapportert hyppig i begge grupper. 63 % av pasientene i pramipeksol-gruppen og 52 % av pasientene i placebogruppen rapporterte minst én bivirkning.

De fleste av bivirkningene starter vanligvis tidlig i behandlingen, og de fleste synes å forsvinne selv ved vedvarende behandling.

Innenfor organklassene er bivirkningene angitt etter frekvens (antall pasienter som forventes å få reaksjonen) i henhold til følgende kategorier: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

De vanligste bivirkningene ved Parkinsons sykdom

De vanligst ($\geq 5\ %$) rapporterte bivirkningene hos pasienter med Parkinsons sykdom, hyppigere ved pramipeksolbehandling enn ved placebo, var kvalme, dyskinesier, hypotensjon, svimmelhet, somnolens, insomni, obstipasjon, hallusinasjoner, hodepine og utmattelse. Økt forekomst av somnolens sees ved doser over 1,5 mg pramipeksol salt pr. døgn (se pkt. 4.2). I kombinasjon med levodopa var dyskinesi en mer vanlig forekommende bivirkning. Hypotensjon kan forekomme initialt, særlig hvis pramipeksol titreres for raskt.

Tabell 1: Parkinsons sykdom

Organklasse	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)	Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000)	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer			pneumoni		
Endokrine sykdommer			uhensiktsmessig forhøyet sekresjon av antidiuretisk hormon ¹		
Psykiatriske lidelser		insomnia hallusinasjoner unormale drømmer forvirring symptomer på impuls kontroll- forstyrrelser og tvangshandlinger	kompulsiv shopping patologisk spilleavhengighet rastløshet hyperseksualitet vrangforestillinger libidoforstyrrelser paranoia delirium overspising ¹ hyperfagi ¹	mani	
Nevrologiske sykdommer	somnolens svimmelhet dyskinesier	hodepine	plutselig innsettende søvnepisoder amnesi hyperkinesi synkope		
Øyesykdommer		svekket syn, inkludert diplopi tåkesyn reduert synsskarphet			
Hjertesykdommer			hjertesvikt ¹		
Karsykdommer		hypotensjon			
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			dyspné hikke		
Gastrointestinale sykdommer	kvalme	obstipasjon oppkast			
Hud- og underhudssykdommer			hypersensitivitet pruritus hudutslett		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonssteden		utmattelse perifert ødem			dopamin- agonist seponerings- syndrom inkludert apati, angst, depresjon, utmattelse, svetting og smerte
Undersøkelser		vekttap inkludert nedsatt appetitt	vektøkning		

¹ Denne bivirkningen er observert etter markedsføring. Med 95 % sannsynlighet er frekvenskategorien ikke høyere enn mindre vanlig, men kan være lavere. En nøyaktig

frekvensestimering er ikke mulig siden bivirkningen ikke forekom i en klinisk utprøvningsdatabase med 2762 pasienter med Parkinsons sykdom behandlet med pramipeksol.

De vanligste bivirkningene ved restless legs syndrom

De vanligst ($\geq 5\%$) rapporterte bivirkningene hos pasienter behandlet med pramipeksol ved restless legs syndrom var kvalme, hodepine, svimmelhet og utmattelse. Kvalme og utmattelse ble hyppigere rapportert hos kvinner behandlet med SIFROL (henholdsvis 20,8 % og 10,5 %) enn hos menn (henholdsvis 6,7 % og 7,3 %).

Tabell 2: Restless legs syndrom

Organklasse	Svært vanlige ($\geq 1/10$)	Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer			pneumoni ¹	
Endokrine sykdommer			uhensiktsmessig forhøyet sekresjon av antidiuretisk hormon ¹	
Psykiatriske lidelser		insomnia unormale drømmer	rastløshet forvirring hallusinasjoner libidoforstyrrelser vrangforestillinger ¹ hyperfagi ¹ paranoia ¹ mani ¹ delirium ¹ symptomer på impuls kontrollforstyrrelser og tvangshandlinger ¹ (som kompulsiv shopping, patologisk spilleavhengighet, hyperseksualitet og overspising)	
Nevrologiske sykdommer	<i>restless legs</i> - augmentasjonssyndrom	hodepine svimmelhet somnolens	plutselig innsettende søvnepisoder synkope dyskinesier amnesi ¹ hyperkinesi ¹	
Øyesykdommer			svekket syn, inkludert redusert synsskarphet diplopi tåkesyn	
Hjertesykdommer			hjertesvikt ¹	
Karsykdommer			hypotensjon	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			dyspné hikke	
Gastrointestinale sykdommer	kvalme	obstipasjon oppkast		
Hud- og underhudssykdommer			hypersensitivitet pruritus hudutslett	

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsst edet		utmattelse	perifert ødem	dopaminagonist seponerings-syndrom inkludert apati, angst, depresjon, utmattelse, svetting og smerte
Undersøkelser			vekttap inkludert nedsatt appetitt vektøkning	

¹ Denne bivirkningen er observert etter markedsføring. Med 95 % sannsynlighet er frekvenskategorien ikke høyere enn mindre vanlig, men kan være lavere. En nøyaktig frekvensestimerting er ikke mulig siden bivirkningen ikke forekom i en klinisk utprøvningsdatabase med 1395 pasienter med restless legs syndrom behandlet med pramipeksol.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Somnolens

Pramipeksol forbindes ofte med somnolens og har i enkelte tilfeller vært forbundet med uttalt somnolens på dagtid samt plutselig innsettende søvnepisoder (se også pkt. 4.4).

Libidoforstyrrelser

Pramipeksol kan i enkelte tilfeller forbindes med libidoforstyrrelser (økt eller redusert).

Impulskontrollforstyrrelser

Patologisk spilleavhengighet, økt libido, hyperseksualitet, kompulsivt forbruk eller shopping, overspising og kompulsiv spising kan forekomme hos pasienter behandlet med dopaminagonister inkludert SIFROL (se pkt. 4.4).

I en retrospektiv, screening og case-control tverrsnittsstudie med 3090 pasienter med Parkinsons sykdom, hadde 13,6 % av alle pasienter som fikk dopaminerg eller ikke-dopaminerg behandling symptomer på en impulskontrollforstyrrelse i løpet av de siste 6 månedene. Observerte manifestasjoner omfatter patologisk spilleavhengighet, kompulsiv shopping, overspising og kompulsiv seksuell atferd (hyperseksualitet). Mulige uavhengige risikofaktorer for impulskontrollforstyrrelser omfattet dopaminerg behandling og høyere doser dopaminerg behandling, alder ≤ 65 år, ugift sivilstatus og selvrappportert familiehistorie for spilleproblemer.

Dopaminagonist seponeringssyndrom

Ikke-motoriske bivirkninger kan forekomme ved nedtrapping eller seponering av dopaminagonister, inkludert pramipeksol. Symptomer inkluderer apati, angst, depresjon, utmattelse, svetting og smerter (se pkt. 4.4).

Hjertesvikt

Hjertesvikt er rapportert i kliniske studier og etter markedsføring hos pasienter behandlet med pramipeksol. I en farmakoepidemiologisk studie kunne bruk av pramipeksol forbindes med økt risiko for hjertesvikt sammenlignet med ingen bruk av pramipeksol (observert risiko ratio 1,86; 95 % KI, 1,21-2,85).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er ingen klinisk erfaring med massiv overdosering. De forventede bivirkninger relateres til den farmakodynamiske profil for en dopaminagonist, herunder kvalme, oppkast, hyperkinesi, hallusinasjoner, agitasjon og hypotensjon. Det er ingen kjent antidot ved overdosering av dopaminagonist. Ved symptomer på stimulering av sentralnervesystemet kan et nevroleptikum brukes. Behandling av overdosering kan kreve generell understøttende behandling med pumping, intravenøs væsketerapi, administrering av aktivert kull og elektrokardiografisk overvåkning.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiparkinsonmidler, dopaminagonister, ATC-kode: N04BC05.

Virkningsmekanisme

Pramipeksol er en dopaminagonist som bindes med høy selektivitet og spesifisitet til dopamin D2-reseptorene med særlig affinitet til D3-reseptorer, og har full indre aktivitet.

Pramipeksol demper parkinsonrelaterte motoriske mangler ved å stimulere dopaminreseptorene i striatum. Dyrestudier har vist at pramipeksol hemmer dopaminsyntese, -frigjøring og -omsetning.

Pramipeksols virkningsmekanisme ved restless legs syndrom er ukjent. Nevrofarmakologiske funn tyder primært på at det dopaminerge system er involvert.

Farmakodynamiske effekter

En doseavhengig reduksjon i prolaktin er sett hos frivillige forsøkspersoner. I en klinisk studie med friske frivillige, hvor SIFROL depottabletter ble titrert raskere enn anbefalt (hver tredje dag) opp til en daglig dose på 3,15 mg pramipeksol base (4,5 mg salt), ble det sett en økning i blodtrykk og hjerterytme. Slike effekter er ikke sett i pasientstudier.

Klinisk effekt og sikkerhet ved Parkinsons sykdom

Pramipeksol demper symptomene ved idiopatisk Parkinsons sykdom. Placebokontrollerte kliniske studier inkluderer ca. 1800 pasienter behandlet med pramipeksol i Hoehn og Yahr stadium I-V. Ca. 1000 av pasientene var i mer avansert sykdomsstadium, fikk samtidig behandling med levodopa og hadde motoriske symptomer.

Ved tidlig og framskreden Parkinsons sykdom vedvarte effekten av pramipeksol i de kontrollerte studiene i ca. 6 måneder. Åpne oppfølgingsstudier over mer enn tre år viste ingen tegn på avtagende effekt.

I en kontrollert, dobbel blind studie over 2 år, forsinket initial behandling med pramipeksol utviklingen av motoriske komplikasjoner signifikant og reduserte forekomsten, sammenlignet med initial behandling med levodopa. Denne forsinkede utviklingen av motoriske symptomer med pramipeksol bør balanseres mot en mer uttalt bedring i motorisk funksjon med levodopa (målt ved gjennomsnittlig forandring i UPDRS score). Den totale insidensen av hallusinasjoner og somnolens var generelt høyere i opptrappingsfasen i pramipeksolgruppen. Det var imidlertid ingen signifikant forskjell i vedlikeholdsfasen. Disse forholdene bør vurderes ved start av pramipeksolbehandling hos pasienter med Parkinsons sykdom.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med SIFROL i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved Parkinsons sykdom (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

Klinisk effekt og sikkerhet ved restless legs syndrom

Effekten av pramipeksol ble vurdert i fire placebo-kontrollerte kliniske studier hos ca. 1000 pasienter med moderat til svært alvorlig idiopatisk restless legs syndrom.

De primære effektparametrene var gjennomsnittlig endring fra baseline i Restless Legs Syndrome Rating Scale (IRLS) og Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I). For begge de primære endepunktene ble det observert statistisk signifikante forskjeller for pramipeksol dosegruppene 0,25 mg, 0,5 mg og 0,75 mg pramipeksol salt sammenlignet med placebo. Etter 12 uker behandling var det bedring fra baseline i IRLS score fra 23,5 poeng til 14,1 poeng for placebo og fra 23,4 til 9,4 poeng for pramipeksol (kombinerte doser). Justert gjennomsnittlig forskjell var -4,3 poeng (KI 95 % -6,4; -2,1 poeng, $p < 0,0001$). CGI-I responder rates (bedret, betydelig bedret) var 51,2 % og 72,0 % for henholdsvis placebo og pramipeksol (forskjell 20 % KI 95 %: 8,1 %; 31,8 %, $p < 0,0005$). Effekt ble observert etter en ukes behandling med 0,088 mg base (0,125 mg salt) pr. dag.

I en placebo-kontrollert polysomnografi-studie over 3 uker reduserte SIFROL signifikant antall periodiske benbevegelser i løpet av natten.

Langtidseffekter ble evaluert i en placebokontrollert klinisk studie. Etter 26 ukers behandling var det en justert gjennomsnittlig reduksjon i IRLS total score på 13,7 og 11,1 poeng i henholdsvis pramipeksol og placebogruppen, med statistisk signifikant ($p = 0,008$) gjennomsnittlig behandlingsforskjell på -2,6. CGI-I responsrater (mye forbedret, svært mye forbedret), var 50,3 % (80/159) og 68,5 % (111/162) for henholdsvis placebo og pramipeksol ($p = 0,001$), tilsvarende "number needed to treat" (NNT) på 6 pasienter (95 % KI: 3,5; 13,4).

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med SIFROL i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved restless legs syndrom (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

Klinisk effekt og sikkerhet ved Tourettes syndrom

Effekten av pramipeksol (0,0625-0,5 mg/dag) hos pediatriske pasienter i alderen 6-17 år med Tourettes syndrom ble evaluert i en 6 ukers, dobbel blind, randomisert, placebo-kontrollert studie med fleksibel dosering. Totalt ble 63 pasienter randomisert (43 til pramipeksol, 20 til placebo). Det primære endepunkt var endring fra baseline på Total Tic Score (TTS) på Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS). Ingen endringer ble observert i pramipeksolgruppen sammenlignet med placebogruppen verken for det primære endepunkt eller for noen av de sekundære effektendepunktene inkludert YGTSS total score, Patient Global Impression of Improvement (PGI-I), Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I) eller Clinical Global Impressions of Severity of Illness (CGI-S). Følgende bivirkninger oppsto hos minst 5 % av pasientene i pramipeksolgruppen og oftere blant pramipeksolbehandlede pasienter enn pasienter som fikk placebo: hodepine (27,9 %, placebo 25,0 %), søvnighet (7,0 %, placebo 5,0 %), kvalme (18,6 %, placebo 10,0 %), oppkast (11,6 %, placebo 0,0 %), øvre abdominale smerter (7,0 %, placebo 5,0 %), ortostatisk hypotensjon (9,3 %, placebo 5,0 %), myalgi (9,3 %, placebo 5,0 %), søvnproblemer (7,0 %, placebo 0,0 %), dyspné (7,0 %, placebo 0,0 %) og øvre luftveisinfeksjoner (7,0 %, placebo 5,0 %). Andre signifikante bivirkninger som forvirring, taleproblemer og forverret tilstand førte til seponering av studiemedisin i pramipeksolgruppen (se pkt. 4.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Pramipeksol absorberes raskt og fullstendig etter oral administrering. Den absolutte biotilgjengelighet er større enn 90 % og maksimal plasmakonsentrasjon oppnås etter 1-3 timer. Absorpsjonshastigheten reduseres ved samtidig inntak av mat, mens den totale absorpsjon av pramipeksol ikke påvirkes. Pramipeksol viser lineær kinetikk og liten inter-pasient variasjon i plasmakonsentrasjon.

Distribusjon

Hos mennesket er proteinbindingen av pramipeksol meget lav (< 20 %) og distribusjonsvolumet stort (400 l). Høy konsentrasjon i hjernevev er observert hos rotte (omkring 8 ganger høyere enn plasma).

Biotransformasjon

Pramipeksol metaboliseres kun i liten grad hos mennesket.

Eliminasjon

Pramipeksol utskilles vesentlig renalt i umetabolisert form. Ca. 90 % av ¹⁴C-merket dose utskilles gjennom nyrene, mindre enn 2 % i fæces. Total clearance for pramipeksol er ca 500 ml/min., renal clearance er ca 400 ml/min. Eliminasjonshalveringstiden (t_{1/2}) varierer fra 8 timer hos yngre til 12 timer hos eldre.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitetsstudier ved gjentatt dosering viser at pramipeksol gir funksjonelle effekter som hovedsakelig involverer CNS og det kvinnelige reproduksjonssystem, noe som sannsynligvis skyldes en overdreven farmakodynamisk effekt av pramipeksol.

Fall i diastolisk og systolisk blodtrykk og hjerterefrekvens er sett hos minigris og en tendens til hypotensiv effekt er observert hos ape.

Pramipeksols potensielle effekt på reproduksjonen er undersøkt hos rotte og kanin. Pramipeksol var ikke teratogent i disse dyreartene, men var embryotoksisk hos rotte ved maternotoksiske doser. Pga. de valgte dyrearter og det begrensede antall undersøkte parametre er pramipeksols bivirkninger ved graviditet og mannlig fertilitet ikke fullt belyst.

Forsinkelse i seksuell utvikling (dvs. separasjon av preputium og åpning av vagina) ble observert hos rotter. Relevans hos menneske er ikke kjent.

Pramipeksol var ikke gentoksisk. I en karsinogenstudie utviklet hannrotter Leydig celle hyperplasi og adenomer pga. pramipeksols prolaktinhemmende effekt. Disse funnene er ikke klinisk relevante hos menneske. Samme studie viste også at ved doser på 2 mg/kg (salt) eller høyere ble retinadegenerasjon sett hos albinorotte. Dette funnet er ikke observert hos pigmenterte rotter, heller ikke i en 2 års karsinogenstudie hos albinomus eller i noen annen dyreart.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Mannitol
Maisstivelse
Vannfri kolloidal silika
Povidon K 25
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

OPA/aluminium/PVC-aluminium blisterpakninger.

Hvert blisterbrett inneholder 10 tabletter.

Esker inneholdende 3 eller 10 blisterbrett (30 eller 100 tabletter).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Strasse 173

55216 Ingelheim am Rhein

Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

SIFROL 0,088 mg tabletter

EU/1/97/050/001-002

SIFROL 0,18 mg tabletter

EU/1/97/050/003-004

SIFROL 0,35 mg tabletter

EU/1/97/050/011-012

SIFROL 0,7 mg tabletter

EU/1/97/050/005-006

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 14. oktober 1997

Dato for siste fornyelse: 14. oktober 2007

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

SIFROL 0,26 mg depottabletter

Hver depottablett inneholder 0,375 mg pramipeksoldihydrokloridmonohydrat tilsvarende 0,26 mg pramipeksol.

SIFROL 0,52 mg depottabletter

Hver depottablett inneholder 0,75 mg pramipeksoldihydrokloridmonohydrat tilsvarende 0,52 mg pramipeksol.

SIFROL 1,05 mg depottabletter

Hver depottablett inneholder 1,5 mg pramipeksoldihydrokloridmonohydrat tilsvarende 1,05 mg pramipeksol.

SIFROL 1,57 mg depottabletter

Hver depottablett inneholder 2,25 mg pramipeksoldihydrokloridmonohydrat tilsvarende 1,57 mg pramipeksol.

SIFROL 2,1 mg depottabletter

Hver depottablett inneholder 3 mg pramipeksoldihydrokloridmonohydrat tilsvarende 2,1 mg pramipeksol.

SIFROL 2,62 mg depottabletter

Hver depottablett inneholder 3,75 mg pramipeksoldihydrokloridmonohydrat tilsvarende 2,62 mg pramipeksol.

SIFROL 3,15 mg depottabletter

Hver depottablett inneholder 4,5 mg pramipeksoldihydrokloridmonohydrat tilsvarende 3,15 mg pramipeksol.

Merk:

Pramipeksoldoser publisert i litteraturen refererer til saltet.

Dosene angis derfor både som pramipeksol base og pramipeksol salt (i parentes).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depottablett

SIFROL 0,26 mg depottabletter

Tablettene er hvite til off-white, med rund form og avrundede kanter, og er preget med en kode (én side med koden P1, og én side med Boehringer Ingelheim firmasymbol).

SIFROL 0,52 mg depottabletter

Tablettene er hvite til off-white, med rund form og avrundede kanter, og er preget med en kode (én side med koden P2, og én side med Boehringer Ingelheim firmasymbol).

SIFROL 1,05 mg depottabletter

Tablettene er hvite til off-white, med oval form, og er preget med en kode (én side med koden P3, og én side med Boehringer Ingelheim firmasymbol).

SIFROL 1,57 mg depottabletter

Tablettene er hvite til off-white, med oval form, og er preget med en kode (én side med koden P12, og én side med Boehringer Ingelheim firmasymbol).

SIFROL 2,1 mg depottabletter

Tablettene er hvite til off-white, med oval form, og er preget med en kode (én side med koden P4, og én side med Boehringer Ingelheim firmasymbol).

SIFROL 2,62 mg depottabletter

Tablettene er hvite til off-white, med oval form, og er preget med en kode (én side med koden P13, og én side med Boehringer Ingelheim firmasymbol).

SIFROL 3,15 mg depottabletter

Tablettene er hvite til off-white, med oval form, og er preget med en kode (én side med koden P5, og én side med Boehringer Ingelheim firmasymbol).

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

SIFROL er indisert til voksne for symptomatisk behandling ved idiopatisk Parkinsons sykdom, alene (uten levodopa) eller i kombinasjon med levodopa, dvs. gjennom hele sykdomsforløpet til sene stadier hvor effekten av levodopa avtar eller varierer og fluktuasjoner i terapeutisk effekt oppstår ("end of dose" eller "on off" fluktuasjoner).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

SIFROL depottabletter er en oral formulering av pramipeksol som gis én gang daglig.

Innledende behandling

Dosen økes gradvis hver 5.-7. dag fra en startdose på 0,26 mg pramipeksol base (0,375 mg salt) pr. døgn. Doseøkningen bør kontrolleres for å oppnå maksimum terapeutisk effekt uten at pasientene får uakseptable bivirkninger.

Skjema for doseøkning med SIFROL depottabletter		
Uke	Døgndose (mg base)	Døgndose (mg salt)
1	0,26	0,375
2	0,52	0,75
3	1,05	1,5

Hvis en ytterligere doseøkning er nødvendig, bør døgndosen økes med 0,52 mg av pramipeksol basen (0,75 mg salt) ukentlig opp til maksimal døgndose på 3,15 mg pramipeksol base (4,5 mg salt). Økt forekomst av somnolens er imidlertid sett ved doser over 1,05 mg base (1,5 mg salt) pr. dag (se pkt. 4.8).

Pasienter som allerede tar SIFROL tabletter kan bytte til SIFROL depottabletter fra en dag til den neste, med samme døgndose. Etter byttet til SIFROL depottabletter kan dosen justeres i henhold til pasientens terapeutiske respons (se pkt. 5.1).

Vedlikeholdsbehandling

Den individuelle pramipeksoldosen bør være innenfor 0,26 mg base (0,375 mg salt) til maksimalt 3,15 mg base (4,5 mg salt) pr. døgn. Ved økning av dosen ble det i pivotale studier observert effekt allerede ved en døgndose på 1,05 mg pramipeksol base (1,5 mg salt). Ytterligere doseøkning bør foretas på bakgrunn av klinisk respons og forekomst av bivirkninger. I kliniske studier ble ca. 5 % av pasientene behandlet med doser lavere enn 1,05 mg base (1,5 mg salt). Ved langt framskreden Parkinsons sykdom kan høyere pramipeksoldoser enn 1,05 mg base (1,5 mg salt) pr. døgn være hensiktsmessig hos pasienter hvor en reduksjon av levodopa er ønskelig. Det anbefales å redusere levodopadosen både under doseopptapping og ved vedlikeholdsbehandling med SIFROL, avhengig av den enkelte pasients respons (se pkt. 4.5).

Manglende inntak av dose

Ved manglende dose skal SIFROL depottabletter tas innen 12 timer etter vanlig tidspunkt for inntak. Derimot ved manglende inntak av dose over 12 timer skal dosen ikke tas samme dag, men dagen etter på vanlig tidspunkt.

Seponering av behandlingen

Brå seponering av dopaminerg terapi kan føre til utvikling av malignt nevroleptikasyndrom eller dopaminagonist seponeringssyndrom. Pramipeksol bør derfor seponeres gradvis med 0,52 mg base (0,75 mg salt) daglig til døgndosen er redusert til 0,52 mg base (0,75 mg salt). Deretter bør dosen reduseres med 0,26 mg base (0,375 mg salt) pr. dag (se pkt. 4.4). Dopaminagonist seponeringssyndrom kan likevel forekomme under nedtrapping, og en midlertidig økning av dosen kan være nødvendig før nedtrappingen gjenopptas (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Eliminasjonen av pramipeksol er avhengig av nyrefunksjonen. Følgende doseregime foreslås som initial terapi:

Hos pasienter med kreatininclearance over 50 ml/min. kreves ingen reduksjon av døgndosen eller doseringsfrekvensen.

Hos pasienter med kreatininclearance mellom 30 og 50 ml/min. bør behandlingen initieres med 0,26 mg SIFROL depottabletter annenhver dag. Forsiktighet bør utvises, og det bør gjøres en nøye vurdering av terapeutisk respons og toleranse før økning til daglig dosering gjøres etter én uke. Dersom det er nødvendig med ytterligere doseøkning bør dosen økes med 0,26 mg pramipeksol base pr. uke opp til en maksimal døgndose på 1,57 mg pramipeksol base (2,25 mg salt).

Behandling av pasienter med kreatininclearance under 30 ml/min. med SIFROL depottabletter anbefales ikke da det ikke er tilgjengelige data for denne pasientpopulasjonen. Bruk av SIFROL tabletter bør overveies.

Dersom nyrefunksjonen reduseres under vedlikeholdsbehandlingen, bør anbefalingene ovenfor følges.

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med nedsatt leverfunksjon er dosereduksjon sannsynligvis ikke nødvendig da ca. 90 % av absorbert virkestoff skilles ut gjennom nyrene. En mulig påvirkning av leverinsuffisiens på SIFROLS farmakokinetikk er imidlertid ikke undersøkt.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av SIFROL hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. Det er ikke relevant å bruke SIFROL depottabletter i den pediatriske populasjonen ved indikasjonen Parkinsons sykdom.

Administrasjonsmåte

Tablettene skal svelges hele med vann, og må ikke tygges, deles eller knuses. Tablettene kan tas enten med eller uten mat og skal tas til omtrent samme tid hver dag.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ved forskrivning av SIFROL til en pasient med Parkinsons sykdom og nedsatt nyrefunksjon, bør dosen reduseres, se pkt. 4.2.

Hallusinasjoner

Hallusinasjoner er en kjent bivirkning ved behandling med dopaminagonister og levodopa. Pasientene bør informeres om at hallusinasjoner (oftest visuelle) kan forekomme.

Dyskinesier

Ved langt framskreden Parkinsons sykdom, ved kombinasjonsbehandling med levodopa, kan dyskinesier forekomme under initial titrering av SIFROL. Hvis initiale dyskinesier oppstår, bør levodopadosen reduseres.

Dystoni

Aksial dystoni inkludert antecollis, kamptokormi og pleurotonus (Pisa-syndrom) har av og til blitt rapportert hos pasienter med Parkinsons sykdom ved oppstart eller gradvis økning av pramipeksoldosen. Selv om dystoni kan være et symptom på Parkinsons sykdom, har symptomene hos disse pasientene bedret seg etter nedtrapping eller seponering av pramipeksol. Dersom dystoni inntreffer, bør det dopaminerge legemiddelregimet evalueres og en justering av pramipeksoldosen bør vurderes.

Plutselig innsettende søvnepisoder og somnolens

Pramipeksol har vært forbundet med somnolens og plutselig innsettende søvnepisoder, særlig hos pasienter med Parkinsons sykdom. Plutselige søvnepisoder under normale daglige gjøremål, enkelte ganger uten varselsymptomer, er rapportert som mindre vanlig. Pasientene må informeres om dette og rådes til å vise forsiktighet ved bilkjøring og bruk av maskiner ved behandling med SIFROL. Pasienter som har opplevd somnolens og/eller en plutselig søvnepisode, må ikke kjøre bil eller betjene maskiner under behandling med SIFROL. Videre bør en dosereduksjon, eventuelt seponering av behandlingen vurderes. På grunn av mulighet for additive effekter må forsiktighet utvises når pasienten tar andre sederende legemidler eller bruker alkohol sammen med pramipeksol (se pkt. 4.5, 4.7 og 4.8).

Impulskontrollforstyrrelser

Pasienter bør kontrolleres regelmessig for utvikling av impulskontrollforstyrrelser. Pasienter og omsorgsytere bør være oppmerksomme på at symptomer på impulskontrollforstyrrelser som patologisk spilleavhengighet, økt libido, hyperseksualitet, kompulsivt forbruk eller shopping, overspising og kompulsiv spising kan forekomme hos pasienter som har blitt behandlet med dopaminagonister, inkludert SIFROL. Dosereduksjon/gradvis seponering bør vurderes hvis slike symptomer oppstår.

Mani og delirium

Pasienter bør overvåkes regelmessig for utvikling av mani og delirium. Pasienter og omsorgsytere bør være oppmerksomme på at mani og delirium kan oppstå hos pasienter som behandles med pramipeksol. Dosereduksjon/gradvis seponering bør vurderes hvis slike symptomer oppstår.

Pasienter med psykotiske lidelser

Pasienter med psykotiske lidelser bør bare behandles med dopaminagonister hvis behandlingens potensielle nytte oppveier risikoen. Samtidig behandling med antipsykotiske legemidler bør unngås (se pkt. 4.5).

Oftalmologisk kontroll

Regelmessig oftalmologisk kontroll anbefales, likeledes hvis synsforstyrrelser skulle oppstå.

Alvorlig hjertesykdom

Forsiktighet bør utvises ved alvorlig hjertesykdom. Blodtrykket bør kontrolleres regelmessig, særlig initialt, da det er en generell risiko for postural hypotensjon ved dopaminerg terapi.

Malignt nevroleptikasyndrom

Symptomer på malignt nevroleptikasyndrom er rapportert ved brå seponering av dopaminerg terapi (se pkt. 4.2).

Dopaminagonist seponeringssyndrom (DAWS)

DAWS har blitt rapportert med dopaminagonister, inkludert pramipeksol (se pkt. 4.8). Ved seponering av behandling hos pasienter med Parkinsons sykdom bør pramipeksol trappes ned gradvis (se pkt. 4.2). Begrensede data antyder at pasienter med impulskontrollforstyrrelser og de som får høy døgndose og/eller høye kumulative doser av dopaminagonister, kan ha høyere risiko for å utvikle DAWS. Seponeringssymptomer kan inkludere apati, angst, depresjon, fatigue, svetting og smerter, og responderer ikke på levodopa. Pasientene bør informeres om mulige seponeringssymptomer før nedtrapping og seponering av pramipeksol. Pasientene bør overvåkes nøye under nedtrapping og seponering. Ved alvorlige og/eller vedvarende seponeringssymptomer, kan midlertidig readministrering av laveste effektive dose pramipeksol vurderes.

Rester i avføringen

Enkelte pasienter har meldt fra om rester i avføringen som kan ligne intakte SIFROL depottabletter. Dersom pasienter melder fra om en slik observasjon, skal legen revurdere pasientens respons på behandlingen.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Plasmaproteinbinding

Pramipeksol bindes i liten grad til plasmaproteiner (< 20 %) og det er kun sett beskjedne biotransformasjoner hos mennesker. Interaksjoner med andre legemidler som påvirker plasmaproteinbindingen eller elimineres ved biotransformasjon er derfor usannsynlig. Da antikolinergika hovedsakelig elimineres ved metabolisme, er potensialet for interaksjon begrenset. Interaksjonen med antikolinergika er imidlertid ikke undersøkt. Det er ingen farmakokinetisk interaksjon med selegelin og levodopa.

Inhibitorer av aktiv renal eliminering

Cimetidin reduserte renal clearance av pramipeksol med ca. 34 %, sannsynligvis gjennom hemming av det kationiske sekretoriske transportsystem i renale tubuli. Legemidler som hemmer denne aktive renale tubulære sekresjonen eller som elimineres på denne måten, som cimetidin, amantadin, mexiletin, zidovudin, cisplatin, kinin og prokainamid, kan gi interaksjon med pramipeksol, noe som resulterer i redusert clearance av pramipeksol. En reduksjon av pramipeksoldosen bør derfor vurderes når disse legemidlene gis samtidig med SIFROL.

Kombinasjon med levodopa

Når SIFROL gis i kombinasjon med levodopa, anbefales det å redusere levodopadosen og å holde dosen av andre antiparkinsonmidler konstant mens SIFROL-dosen økes.

På grunn av mulighet for additive effekter må forsiktighet utvises når pasienten tar andre sederende legemidler eller bruker alkohol sammen med pramipeksol (se pkt. 4.4, 4.7 og 4.8).

Antipsykotiske legemidler

Samtidig behandling med antipsykotiske legemidler bør unngås (se pkt. 4.4). for eksempel hvis antagonistisk effekt kan forventes.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Sikkerheten ved bruk under graviditet og amming er ikke undersøkt hos mennesker. Pramipeksol var ikke teratogent i rotte og kanin, men var embryotoksisk i rotte ved doser som var toksiske for moryret (se pkt. 5.3). SIFROL skal ikke brukes under graviditet hvis ikke strengt nødvendig, dvs. dersom den potensielle fordelen av behandlingen oppveier den potensielle risikoen for fosteret.

Amming

Siden pramipeksol hemmer utskillelsen av prolaktin hos mennesker, er en hemming av melkeproduksjonen forventet. Utskillelsen av pramipeksol i morsmelk er ikke undersøkt hos kvinner. Hos rotter var konsentrasjonen av virkestoffrelatert radioaktivitet høyere i morsmelk enn i plasma. Som følge av manglende data hos mennesker bør SIFROL ikke brukes ved amming. Hvis behandling med SIFROL er nødvendig, bør ammingen avsluttes.

Fertilitet

Det er ikke utført humane fertilitetsstudier vedrørende effekt. Som forventet av en dopaminagonist, påvirket pramipeksol brunstperioden og reduserte fertiliteten hos hunndyr. Disse dyrestudiene viste dog ingen direkte eller indirekte skadelig effekt med hensyn til fertiliteten hos hanndyr.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

SIFROL kan ha stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Hallusinasjoner eller somnolens kan forekomme.

Pasienter som opplever somnolens og/eller plutselige søvnepisoder under behandling med SIFROL, må advares mot å kjøre bil eller delta i andre aktiviteter hvor nedsatt oppmerksomhet kan medføre risiko for alvorlig skade eller død for dem selv eller andre (f. eks. betjening av maskiner), så lenge slike tilbakevendende episoder og somnolens forekommer (se også pkt. 4.4, 4.5 og 4.8).

4.8 Bivirkninger

Basert på en analyse av samlede placebokontrollerte studier, som omfattet totalt 1778 pasienter med Parkinsons sykdom behandlet med pramipeksol og 1297 pasienter behandlet med placebo, ble bivirkninger rapportert hyppig i begge grupper. 67 % av pasientene i pramipeksol-gruppen og 54 % av pasientene i placebogruppen rapporterte minst én bivirkning.

De fleste bivirkningene starter vanligvis tidlig i behandlingen, og de fleste synes å forsvinne selv ved vedvarende behandling.

Innenfor organklassene er bivirkningene angitt etter frekvens (antall pasienter som forventes å få reaksjonen) i henhold til følgende kategorier: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

De vanligst ($\geq 5\ %$) rapporterte bivirkningene hos pasienter med Parkinsons sykdom, hyppigere ved pramipeksolbehandling enn ved placebo, var kvalme, dyskinesier, hypotensjon, svimmelhet, somnolens, insomnia, obstipasjon, hallusinasjoner, hodepine og utmattelse. Økt forekomst av somnolens sees ved doser over 1,5 mg pramipeksol salt pr. døgn (se pkt. 4.2). I kombinasjon med levodopa var dyskinesi en mer vanlig forekommende bivirkning. Hypotensjon kan forekomme initialt, særlig hvis pramipeksol titreres for raskt.

Organklasse	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)	Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000)	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer			pneumoni		
Endokrine sykdommer			uhensiktsmessig forhøyet sekresjon av antidiuretisk hormon ¹		
Psykiatriske lidelser		insomnia hallusinasjoner unormale drømmer forvirring symptomer på impuls kontrollforstyrrelser og tvangshandlinger	kompulsiv shopping patologisk spilleavhengighet rastløshet hyperseksualitet vrangforestillinger libidoforstyrrelser paranoia delirium overspising ¹ hyperfagi ¹	mani	
Nevrologiske sykdommer	somnolens svimmelhet dyskinesier	hodepine	plutselig innsettende søvnepisoder amnesi hyperkinesi synkope		
Øyesykdommer		svekket syn, inkludert diplopi tåkesyn reduert synsskarphet			
Hjertesykdommer			hjertesvikt ¹		
Karsykdommer		hypotensjon			
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			dyspné hikke		
Gastrointestinale sykdommer	kvalme	obstipasjon oppkast			
Hud- og underhudssykdommer			hypersensitivitet pruritus hudutslett		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonssteden		utmattelse perifert ødem			dopamin-agonist seponeringsyndrom inkludert apati, angst, depresjon, utmattelse, svetting og smerte
Undersøkelser		vekttap inkludert nedsatt appetitt	vektøkning		

¹ Denne bivirkningen er observert etter markedsføring. Med 95 % sannsynlighet er frekvenskategorien ikke høyere enn mindre vanlig, men kan være lavere. En nøyaktig

frekvensestimering er ikke mulig siden bivirkningen ikke forekom i en klinisk utprøvningsdatabase med 2762 pasienter med Parkinsons sykdom behandlet med pramipeksol.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Somnolens

Pramipeksol forbindes ofte med somnolens og har i enkelte tilfeller vært forbundet med uttalt somnolens på dagtid samt plutselig innsettende søvnepisoder (se også pkt. 4.4).

Libidoforstyrrelser

Pramipeksol kan i enkelte tilfeller forbindes med libidoforstyrrelser (økt eller redusert).

Impulskontrollforstyrrelser

Patologisk spilleavhengighet, økt libido, hyperseksualitet, kompulsivt forbruk eller shopping, overspising og kompulsiv spising kan forekomme hos pasienter behandlet med dopaminagonister inkludert SIFROL (se pkt. 4.4).

I en retrospektiv, screening og case-control tverrsnittsstudie med 3090 pasienter med Parkinsons sykdom, hadde 13,6 % av alle pasienter som fikk dopaminerg eller ikke-dopaminerg behandling symptomer på en impulskontrollforstyrrelse i løpet av de siste 6 månedene. Observerte manifestasjoner omfatter patologisk spilleavhengighet, kompulsiv shopping, overspising og kompulsiv seksuell atferd (hyperseksualitet). Mulige uavhengige risikofaktorer for impulskontrollforstyrrelser omfattet dopaminerg behandling og høyere doser dopaminerg behandling, alder ≤ 65 år, ugift sivilstatus og selvrapportert familiehistorie for spilleproblemer.

Dopaminagonist seponeringssyndrom

Ikke-motoriske bivirkninger kan forekomme ved nedtrapping eller seponering av dopaminagonister, inkludert pramipeksol. Symptomer inkluderer apati, angst, depresjon, utmattelse, svetting og smerter (se pkt. 4.4).

Hjertesvikt

Hjertesvikt er rapportert i kliniske studier og etter markedsføring hos pasienter behandlet med pramipeksol. I en farmakoepidemiologisk studie kunne bruk av pramipeksol forbindes med økt risiko for hjertesvikt sammenlignet med ingen bruk av pramipeksol (observert risiko ratio 1,86; 95 % KI, 1,21-2,85).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er ingen klinisk erfaring med massiv overdosering. De forventede bivirkninger relateres til den farmakodynamiske profil for en dopaminagonist, herunder kvalme, oppkast, hyperkinesi, hallusinasjoner, agitasjon og hypotensjon. Det er ingen kjent antidot ved overdosering av dopaminagonist. Ved symptomer på stimulering av sentralnervesystemet kan et nevroleptikum brukes. Behandling av overdosering kan kreve generell understøttende behandling med pumping, intravenøs væsketerapi, administrering av aktivert kull og elektrokardiografisk overvåkning.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiparkinsonmidler, dopaminagonister, ATC-kode: N04BC05.

Virkningsmekanisme

Pramipeksol er en dopaminagonist som bindes med høy selektivitet og spesifisitet til dopamin D2-reseptorene med særlig affinitet til D3-reseptorer, og har full indre aktivitet.

Pramipeksol demper parkinsonrelaterte motoriske mangler ved å stimulere dopaminreseptorene i striatum. Dyrestudier har vist at pramipeksol hemmer dopaminsyntese, -frigjøring og -omsetning.

Farmakodynamiske effekter

En doseavhengig reduksjon i prolaktin er sett hos frivillige forsøkspersoner. I en klinisk studie med friske frivillige, hvor SIFROL depottabletter ble titrert raskere enn anbefalt (hver tredje dag) opp til en døgndose på 3,15 mg pramipeksol base (4,5 mg salt), ble det sett en økning i blodtrykk og hjerterytme. Slike effekter er ikke sett i pasientstudier.

Klinisk effekt og sikkerhet ved Parkinsons sykdom

Pramipeksol demper symptomene ved idiopatisk Parkinsons sykdom. Placebokontrollerte kliniske studier inkluderer ca. 1800 pasienter behandlet med pramipeksol i Hoehn og Yahr stadium I-V. Ca. 1000 av pasientene var i mer avansert sykdomsstadium, fikk samtidig behandling med levodopa og hadde motoriske symptomer.

Ved tidlig og framskreden Parkinsons sykdom vedvarte effekten av pramipeksol i de kontrollerte studiene i ca. 6 måneder. Åpne oppfølgingsstudier over mer enn tre år viste ingen tegn på avtagende effekt.

I en kontrollert, dobbel blind studie over 2 år, forsinket initial behandling med pramipeksol utviklingen av motoriske komplikasjoner signifikant og reduserte forekomsten, sammenlignet med initial behandling med levodopa. Denne forsinkede utviklingen av motoriske symptomer med pramipeksol bør balanseres mot en mer uttalt bedring i motorisk funksjon med levodopa (målt ved gjennomsnittlig forandring i UPDRS score). Den totale insidensen av hallusinasjoner og somnolens var generelt høyere i opptrappingsfasen i pramipeksolgruppen. Det var imidlertid ingen signifikant forskjell i vedlikeholdsfasen. Disse forholdene bør vurderes ved start av pramipeksolbehandling hos pasienter med Parkinsons sykdom.

Sikkerhet og effekt av SIFROL depottabletter ved behandling av Parkinsons sykdom ble undersøkt i et multinasjonalt utviklingsprogram som besto av tre randomiserte, kontrollerte studier. To studier ble gjennomført hos pasienter med tidlig Parkinsons sykdom, og én hos pasienter med langt fremskreden Parkinsons sykdom.

Etter 18 ukers behandling i en dobbeltblind, placebokontrollert studie som inkluderte totalt 539 pasienter med Parkinsons sykdom i tidlig fase, hadde SIFROL depottabletter bedre effekt enn placebo både på primære (UPDRS Parts II+III score) og de viktigste sekundære (CGI-I og PGI-I responderrater) effektendepunktene. Vedlikehold av effekten ble vist hos pasienter behandlet i 33 uker. SIFROL depottabletter hadde ikke dårligere effekt enn pramipeksol tabletter med umiddelbar frisetting evaluert som UPDRS Parts II+III score ved uke 33.

I en dobbeltblind, placebokontrollert studie som inkluderte totalt 517 pasienter med langt fremskreden Parkinsons sykdom som fikk kombinasjonsbehandling med levodopa, hadde SIFROL depottabletter bedre effekt enn placebo etter 18 ukers behandling både på primære (UPDRS Parts II+III score) og de viktigste sekundære (off-time) effektendepunkter.

Effekt og toleranse ved bytte fra SIFROL tabletter til SIFROL depottabletter fra en dag til den neste, med samme døgndose, ble undersøkt i en dobbeltblind klinisk studie hos pasienter med tidlig Parkinsons sykdom.

Effekten vedvarte hos 87 av 103 pasienter som byttet til SIFROL depottabletter. 82,8 % av disse 87 pasientene endret ikke dosen, 13,8 % økte dosen og 3,4 % reduserte dosen.

Hos halvparten av de 16 pasientene som ikke oppfylte kriteriene for vedvarende effekt ved UPDRS Part II+III, score ble endringen fra baseline ansett for ikke å være klinisk relevant.

Bare én pasient som byttet til SIFROL depottabletter opplevde en legemiddelrelatert bivirkning som medførte studieavbrudd.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med SIFROL i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved Parkinsons sykdom (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Pramipeksol absorberes fullstendig etter oral administrering. Den absolutte biotilgjengelighet er større enn 90 %.

I en fase I-studie der pramipeksol tabletter med umiddelbar frisetting og depottabletter ble undersøkt ved fastende tilstand var minimum og maksimum plasmakonsentrasjon (C_{min} , C_{max}) og eksponering (AUC) av samme døgndose SIFROL depottabletter gitt én gang daglig og SIFROL tabletter gitt tre ganger daglig lik.

Administrering av SIFROL depottabletter én gang daglig medfører mindre hyppige variasjoner i plasmakonsentrasjonen av pramipeksol i løpet av 24 timer sammenlignet med administrering av pramipeksol tabletter med umiddelbar frisetting tre ganger daglig.

Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås ca. 6 timer etter administrering av SIFROL depottabletter én gang daglig. Steady state for eksponeringen oppnås senest innen 5 dager etter kontinuerlig dosering.

Samtidig administrering med mat påvirker generelt ikke biotilgjengeligheten til pramipeksol. Inntak av et fettriakt måltid induserte en økning i maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) på ca. 24 % etter administrering av en enkeltdose og ca. 20 % etter administrering av multiple doser, og en forsinkelse i tiden til maksimal plasmakonsentrasjon på ca. 2 timer hos friske frivillige. Total eksponering (AUC) ble ikke påvirket av samtidig matinntak. Økningen i C_{max} anses ikke som klinisk relevant. I fase III-studier som undersøkte sikkerhet og effekt av SIFROL depottabletter fikk pasientene beskjed om å ta studiemedisinen uten hensyn til matinntak.

Kroppsvekt hadde ikke betydning på AUC, men viste seg å påvirke distribusjonsvolum og dermed maksimal plasmakonsentrasjon, C_{max} . Reduksjon av kroppsvekten med 30 kg medførte en økning i C_{max} på 45 %. I fase III-studier hos pasienter med Parkinsons sykdom observerte man imidlertid ingen klinisk signifikant påvirkning av kroppsvekt på effekt og toleranse av SIFROL depottabletter.

Pramipeksol viser lineær kinetikk og liten inter-pasient variasjon i plasmakonsentrasjon.

Distribusjon

Hos mennesket er proteinbindingen av pramipeksol meget lav (< 20 %) og distribusjonsvolumet stort (400 l). Høy konsentrasjon i hjernevev er observert hos rotte (omkring 8 ganger høyere enn plasma).

Biotransformasjon

Pramipeksol metaboliseres kun i liten grad hos mennesket.

Eliminasjon

Pramipeksol utskilles vesentlig renalt i umetabolisert form. Ca. 90 % av ^{14}C -merket dose utskilles gjennom nyrene, mindre enn 2 % i fæces. Total clearance for pramipeksol er ca 500 ml/min., renal clearance er ca 400 ml/min. Eliminasjonshalveringstiden ($t_{1/2}$) varierer fra 8 timer hos yngre til 12 timer hos eldre.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitetsstudier ved gjentatt dosering viser at pramipeksol gir funksjonelle effekter som hovedsakelig involverer CNS og det kvinnelige reproduksjonssystem, noe som sannsynligvis skyldes en overdreven farmakodynamisk effekt av pramipeksol.

Fall i diastolisk og systolisk blodtrykk og hjerterefrekvens er sett hos minigris og en tendens til hypotensiv effekt er observert hos ape.

Pramipeksols potensielle effekt på reproduksjonen er undersøkt hos rotte og kanin. Pramipeksol var ikke teratogent i disse dyreartene, men var embryotoksisk hos rotte ved maternotoksiske doser. Pga. de valgte dyrearter og det begrensede antall undersøkte parametre er pramipeksols bivirkninger ved graviditet og mannlig fertilitet ikke fullt belyst.

Forsinkelse i seksuell utvikling (dvs. separasjon av preputium og åpning av vagina) ble observert hos rotter. Relevans hos menneske er ikke kjent.

Pramipeksol var ikke gentoksisk. I en karsinogenstudie utviklet hannrotter Leydig celle hyperplasi og adenomer pga. pramipeksols prolaktinhemmende effekt. Disse funnene er ikke klinisk relevante hos menneske. Samme studie viste også at ved doser på 2 mg/kg (salt) eller høyere ble retinadegenerasjon sett hos albinorotte. Dette funnet er ikke observert hos pigmenterte rotter, heller ikke i en 2 års karsinogenstudie hos albinomus eller i noen annen dyreart.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Hypromellose 2208
Maisstivelse
Karbomer 941
Vannfri kolloidal silika
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.
Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

6.5 Emballasje (type og innhold)

OPA/aluminium/PVC-aluminium blisterpakninger.
Hvert blisterbrett inneholder 10 depottabletter.
Esker inneholdende 1, 3 eller 10 blisterbrett (10, 30 eller 100 depottabletter).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

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

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

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

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

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

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 14. oktober 1997

Dato for siste fornyelse: 14. oktober 2007

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 – 61
59320 Ennigerloh
Tyskland

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

SIFROL 0,088 mg tabletter
pramipeksol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 0,125 mg pramipeksoldihydrokloridmonohydrat tilsvarende 0,088 mg pramipeksol.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 tabletter
100 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

SIFROL 0,088 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

SIFROL 0,088 mg tabletter
pramipeksol

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

SIFROL 0,18 mg tabletter
pramipeksol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 0,25 mg pramipeksoldihydrokloridmonohydrat tilsvarende 0,18 mg pramipeksol.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 tabletter
100 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

SIFROL 0,18 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

SIFROL 0,18 mg tabletter
pramipeksol

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

SIFROL 0,35 mg tabletter
pramipeksol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 0,5 mg pramipeksoldihydrokloridmonohydrat tilsvarende 0,35 mg pramipeksol.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 tabletter
100 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

SIFROL 0,35 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

SIFROL 0,35 mg tabletter
pramipeksol

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

SIFROL 0,7 mg tabletter
pramipeksol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 1,0 mg pramipeksoldihydrokloridmonohydrat tilsvarende 0,7 mg pramipeksol.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 tabletter
100 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

SIFROL 0,7 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

SIFROL 0,7 mg tabletter
pramipeksol

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

SIFROL 0,26 mg depottabletter
pramipeksol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver depottablett inneholder 0,375 mg pramipeksoldihydrokloridmonohydrat tilsvarende 0,26 mg pramipeksol.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

10 depottabletter
30 depottabletter
100 depottabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Til bruk én gang daglig.
Svelges hele, må ikke tygges, deles eller knuses.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

SIFROL 0,26 mg depottabletter

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

SIFROL 0,26 mg depottabletter
pramipeksol

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

SIFROL 0,52 mg depottabletter
pramipeksol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver depottablett inneholder 0,75 mg pramipeksoldihydrokloridmonohydrat tilsvarende 0,52 mg pramipeksol.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

10 depottabletter
30 depottabletter
100 depottabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Til bruk én gang daglig.
Svelges hele, må ikke tygges, deles eller knuses.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

SIFROL 0,52 mg depottabletter

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

SIFROL 0,52 mg depottabletter
pramipeksol

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

SIFROL 1,05 mg depottabletter
pramipeksol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver depottablett inneholder 1,5 mg pramipeksoldihydrokloridmonohydrat tilsvarende 1,05 mg pramipeksol.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

10 depottabletter
30 depottabletter
100 depottabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Til bruk én gang daglig.
Svelges hele, må ikke tygges, deles eller knuses.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

SIFROL 1,05 mg depottabletter

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

SIFROL 1,05 mg depottabletter
pramipeksol

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

SIFROL 1,57 mg depottabletter
pramipeksol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver depottablett inneholder 2,25 mg pramipeksoldihydrokloridmonohydrat tilsvarende 1,57 mg pramipeksol.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

10 depottabletter
30 depottabletter
100 depottabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Til bruk én gang daglig.
Svelges hele, må ikke tygges, deles eller knuses.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

SIFROL 1,57 mg depottabletter

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

SIFROL 1,57 mg depottabletter
pramipeksol

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

SIFROL 2,1 mg depottabletter
pramipeksol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver depottablett inneholder 3 mg pramipeksoldihydrokloridmonohydrat tilsvarende 2,1 mg pramipeksol.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

10 depottabletter
30 depottabletter
100 depottabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Til bruk én gang daglig.
Svelges hele, må ikke tygges, deles eller knuses.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

SIFROL 2,1 mg depottabletter

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

SIFROL 2,1 mg depottabletter
pramipeksol

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

SIFROL 2,62 mg depottabletter
pramipeksol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver depottablett inneholder 3,75 mg pramipeksoldihydrokloridmonohydrat tilsvarende 2,62 mg pramipeksol.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

10 depottabletter
30 depottabletter
100 depottabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Til bruk én gang daglig.
Svelges hele, må ikke tygges, deles eller knuses.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

SIFROL 2,62 mg depottabletter

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

SIFROL 2,62 mg depottabletter
pramipeksol

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

SIFROL 3,15 mg depottabletter
pramipeksol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver depottablett inneholder 4,5 mg pramipeksoldihydrokloridmonohydrat tilsvarende 3,15 mg pramipeksol.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

10 depottabletter
30 depottabletter
100 depottabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Til bruk én gang daglig.
Svelges hele, må ikke tygges, deles eller knuses.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

SIFROL 3,15 mg depottabletter

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

SIFROL 3,15 mg depottabletter
pramipeksol

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

SIFROL 0,088 mg tabletter

SIFROL 0,18 mg tabletter

SIFROL 0,35 mg tabletter

SIFROL 0,7 mg tabletter

pramipeksol

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva SIFROL er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker SIFROL
3. Hvordan du bruker SIFROL
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer SIFROL
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva SIFROL er og hva det brukes mot

SIFROL inneholder virkestoffet pramipeksol og tilhører en gruppe legemidler som kalles dopaminagonister, som stimulerer dopaminreseptorene i hjernen. Stimulering av dopaminreseptorene utløser nerveimpulser i hjernen som hjelper med å kontrollere bevegelser i kroppen.

SIFROL brukes til:

- å behandle symptomer på primær Parkinsons sykdom hos voksne. Tablettene tas enten alene eller sammen med levodopa (et annet legemiddel mot Parkinsons sykdom).
- å behandle moderat til alvorlig primært restless legs syndrom (RLS) hos voksne.

2. Hva du må vite før du bruker SIFROL

Bruk ikke SIFROL

- dersom du er allergisk overfor pramipeksol eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker SIFROL. Informer legen din hvis du har (har hatt) eller utvikler noen sykdommer eller symptomer, særlig noen av de følgende:

- nyresykdom
- hallusinasjoner (du ser, hører eller føler ting som ikke er der). De fleste hallusinasjoner er visuelle.
- dyskinesier (f. eks. unormale, ufrivillige bevegelser av armer eller ben). Hvis du har avansert Parkinsons sykdom og også tar levodopa, kan du få dyskinesier ved opptrapping av SIFROL-dosen.
- dystoni (manglende evne til å holde kroppen og nakken oppreist (aksial dystoni)). Spesielt kan du oppleve fremoverbøyning av hode og nakke (også kalt antecollis), foroverbøyning av nedre del av ryggen (også kalt kamptokormi) eller sidebøyning av ryggen (også kalt pleurototonus eller Pisa-syndrom).

- søvnighet og plutselige søvnepisoder
- psykose (for eksempel symptomer som ligner på schizofreni)
- synsforstyrrelser. Øynene bør undersøkes regelmessig ved behandling med SIFROL.
- alvorlig hjerte- og karsykdom. Blodtrykket bør kontrolleres regelmessig, særlig i begynnelsen av behandlingen. Dette er nødvendig for å unngå såkalt ortostatisk hypotensjon (blodtrykksfall når man reiser seg opp).
- økning av plager av restless legs syndrom. Hvis du opplever at symptomene starter tidligere enn vanlig om kvelden (eller til og med på ettermiddagen), er mer intense eller involverer større deler av den berørte kroppsdelen eller forekommer i et annet ben eller en annen arm. Det kan hende legen reduserer dosen eller stopper behandlingen.

Du må fortelle legen din hvis du eller din familie/omsorgsyter oppdager at du utvikler trang eller lyst til en oppførsel som er uvanlig for deg og du ikke klarer å motstå impulsen, drivkraften eller fristelsen til enkelte aktiviteter som kan skade deg eller andre. Dette kalles for impulskontrollforstyrrelser og kan omfatte spilleavhengighet, overdreven spising eller forbruk, uvanlig sterk seksuell drivkraft eller økning av seksuelle tanker og følelser. Legen din må kanskje justere eller stoppe din medisinerings.

Du må fortelle legen din hvis du eller din familie/omsorgsyter oppdager at du utvikler mani (agitasjon, følelse av å være opprømt eller overopphisset) eller delirium (reduisert bevissthet, forvirring eller tap av virkelighetssans). Legen din må kanskje justere eller stoppe din medisinerings.

Du må fortelle legen din hvis du får symptomer som depresjon, apati, angst, utmattelse, svette eller smerter etter avsluttet eller nedtrappet SIFROL-behandling. Hvis problemene vedvarer utover noen uker, må legen din kanskje justere behandlingen din.

Du må fortelle legen din hvis du opplever manglende evne til å holde kroppen og nakken rett og oppreist (aksial dystoni). Dersom dette inntreffer, må kanskje legen din justere eller endre medisineringsen din.

Barn og ungdom

SIFROL er ikke anbefalt til barn eller ungdom under 18 år.

Andre legemidler og SIFROL

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Du bør unngå å ta SIFROL sammen med antipsykotiske legemidler.

Vis forsiktighet hvis du tar følgende legemidler:

- cimetidin (til behandling av for mye mavesyre og mavesår)
- amantadin (som kan brukes til behandling av Parkinsons sykdom)
- mexiletin (til behandling av uregelmessig hjerterytme, en tilstand kjent som ventrikkellarytmi)
- zidovudin (som kan brukes til behandling av AIDS, en sykdom som rammer immunsystemet)
- cisplatin (til behandling av forskjellige typer kreft)
- kinin (som kan brukes til å forebygge smertefulle leggekramper om natten og til behandling av falciparum malaria (ondartet malaria))
- prokainamid (til behandling av uregelmessig hjerterytme)

Hvis du tar levodopa, anbefales det at levodopa-dosen reduseres når du starter behandling med SIFROL.

Vis forsiktighet hvis du bruker legemidler med beroligende effekt eller hvis du drikker alkohol. I slike tilfeller kan SIFROL påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Inntak av SIFROL sammen med mat, drikke og alkohol

Du bør være forsiktig med å drikke alkohol ved behandling med SIFROL. SIFROL kan tas med eller uten mat.

Graviditet og amming

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Legen vil da diskutere med deg om du bør fortsette å ta SIFROL.

Effekten av SIFROL på det ufødte barnet er ikke kjent. Ta derfor ikke SIFROL hvis du er gravid, hvis ikke legen din har anbefalt deg å gjøre det.

SIFROL bør ikke brukes ved amming. SIFROL kan redusere melkeproduksjonen. Legemidlet kan også gå over i morsmelk og nå det nyfødte barnet. Hvis det er nødvendig å ta SIFROL, bør amming avsluttes.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen form for medisin.

Kjøring og bruk av maskiner

SIFROL kan forårsake hallusinasjoner (du ser, hører eller føler ting som ikke er der). Ikke kjør bil eller bruk maskiner hvis du merker slike reaksjoner.

SIFROL kan forårsake uttalt døsighet og plutselige søvnepisoder, særlig hos pasienter med Parkinsons sykdom. Hvis du opplever disse bivirkningene, må du ikke kjøre bil eller bruke maskiner. Informer legen.

3. Hvordan du bruker SIFROL

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker. Legen vil gi deg råd om riktig dosering.

Du kan ta SIFROL med eller uten mat. Tablettene svelges med vann.

Parkinsons sykdom

Døgndosen fordeles på 3 like, daglige doser.

Den første uken er vanlig dose 1 tablett SIFROL 0,088 mg 3 ganger daglig (tilsvarer 0,264 mg daglig).

	1. uke
Antall tabletter	1 tablett SIFROL 0,088 mg 3 ganger daglig
Total døgndose (mg)	0,264

Døgndosen økes deretter hver 5. til 7. dag som angitt av legen inntil symptomene er under kontroll (vedlikeholdsdose).

	2. uke	3. uke
Antall tabletter	1 tablett SIFROL 0,18 mg 3 ganger daglig ELLER 2 tabletter SIFROL 0,088 mg 3 ganger daglig	1 tablett SIFROL 0,35 mg 3 ganger daglig ELLER 2 tabletter SIFROL 0,18 mg 3 ganger daglig
Total døgndose (mg)	0,54	1,1

Vanlig vedlikeholdsdose er 1,1 mg daglig. Dosen din kan likevel økes ytterligere. Ved behov kan legen øke dosen din opp til maksimalt 3,3 mg pramipeksol daglig. En lavere vedlikeholdsdose enn 3 SIFROL 0,088 mg tabletter er også mulig.

	Laveste vedlikeholdsdose	Høyeste vedlikeholdsdose
Antall tabletter	1 tablett SIFROL 0,088 mg 3 ganger daglig	1 tablett SIFROL 0,7 mg og 1 tablett SIFROL 0,35 mg 3 ganger daglig
Total døgndose (mg)	0,264	3,15

Pasienter med nyresykdom

Hvis du har moderat til alvorlig nyresykdom, vil legen gi deg en lavere dose. I slike tilfeller må du ta tablettene 1 eller 2 ganger daglig. Ved moderat nyresykdom er vanlig startdose 1 tablett SIFROL 0,088 mg 2 ganger daglig. Ved alvorlig nyresykdom er vanlig startdose kun 1 tablett SIFROL 0,088 mg 1 gang daglig.

Restless legs syndrom

Dosen tas vanligvis en gang daglig, om kvelden, 2-3 timer før sengetid.

Den første uken er vanlig dose 1 tablett SIFROL 0,088 mg 1 gang daglig (tilsvarer 0,088 mg daglig):

	1. uke
Antall tabletter	1 tablett SIFROL 0,088 mg
Total døgndose (mg)	0,088

Dosen økes hver 4. til 7. dag som angitt av legen inntil symptomene er under kontroll (vedlikeholdsdose).

	2. uke	3. uke	4. uke
Antall tabletter	1 tablett SIFROL 0,18 mg ELLER 2 tabletter SIFROL 0,088 mg	1 tablett SIFROL 0,35 mg ELLER 2 tabletter SIFROL 0,18 mg ELLER 4 tabletter SIFROL 0,088 mg	1 tablett SIFROL 0,35 mg og 1 tablett 0,18 mg ELLER 3 tabletter SIFROL 0,18 mg ELLER 6 tabletter SIFROL 0,088 mg
Total døgndose (mg)	0,18	0,35	0,54

Døgndosen bør ikke overskride 6 tabletter SIFROL 0,088 mg eller en dose på 0,54 mg (0,75 mg pramipeksol salt).

Hvis du slutter å ta tablettene i mer enn noen få dager og ønsker å gjenoppta behandlingen, må du begynne på laveste dose igjen. Du kan så bygge opp doseringen igjen, slik du gjorde første gangen. Rådfør deg med legen.

Legen vil vurdere behandlingen etter 3 måneder for å avgjøre om du skal fortsette behandlingen eller ikke.

Pasienter med nyresykdom

Hvis du har alvorlig nyresykdom, er SIFROL ikke passende behandling for deg.

Dersom du tar for mye av SIFROL

Hvis du ved et uhell får i deg for mange tabletter

- kontakt lege eller sykehus umiddelbart
- du kan få symptomer som kvalme, rastløshet eller noen av bivirkningene beskrevet i avsnitt 4 "Mulige bivirkninger"

Dersom du har glemt å ta SIFROL

Hvis du glemmer å ta en dose, utelat denne dosen fullstendig og ta neste dose til riktig tid. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med SIFROL

Ikke slutt å ta SIFROL uten at du først har rådført deg med legen. Hvis du må slutte å ta denne medisinen, vil legen redusere dosen gradvis. Dette reduserer risikoen for en forverring av symptomene.

Hvis du har Parkinsons sykdom, må du ikke avslutte behandlingen med SIFROL brått. Brå avslutning kan føre til at du utvikler en medisinsk reaksjon som kalles malignt nevroleptikasyndrom. Denne tilstanden kan være en betydelig helserisiko. Symptomene omfatter:

- akinesi (nedsatt muskelbevegelse)
- stive muskler
- feber
- ustabilt blodtrykk
- takykardi (økt hjerterytme)
- forvirring
- nedsatt bevissthetsnivå (for eksempel koma)

Hvis du slutter å bruke eller reduserer inntaket av SIFROL, kan du også utvikle en tilstand som heter dopaminagonist seponeringssyndrom. Symptomene inkluderer depresjon, apati, angst, utmattelse, svette eller smerter. Snakk med legen din hvis du opplever disse symptomene.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Disse bivirkningene er evaluert på bakgrunn av følgende frekvenser:

Svært vanlige:	kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer
Vanlige:	kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer
Mindre vanlige:	kan forekomme hos opp til 1 av 100 personer
Sjeldne:	kan forekomme hos opp til 1 av 1000 personer
Svært sjeldne:	kan forekomme hos opp til 1 av 10 000 personer
Ikke kjent:	kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data

Hvis du har Parkinsons sykdom kan du få følgende bivirkninger:

Svært vanlige:

- dyskinesi (for eksempel unormale, ufrivillige bevegelser)
- søvnighet
- svimmelhet
- kvalme

Vanlige:

- trang til unormal atferd
- hallusinasjoner (ser, hører eller føler ting som ikke er der)
- forvirring
- utmattelse
- søvnløshet (insomnia)
- opphopning av væske, særlig i bena (perifere ødemer)
- hodepine
- hypotensjon (lavt blodtrykk)

- unormale drømmer
- forstoppelse
- svekket syn
- oppkast
- vekttap inkludert nedsatt matlyst

Mindre vanlige:

- paranoia (for eksempel overdreven frykt for eget velbefinnende)
- vrangforestillinger
- uttalt søvnighet på dagtid og plutselige søvnepisoder
- amnesi (hukommelsestap)
- hyperkinesi (hyppige ufrivillige bevegelser og problemer med å være i ro)
- vektøkning
- allergiske reaksjoner (f. eks. hudutslett, kløe, overfølsomhet)
- besvimelse
- hjertesvikt (hjerteproblemer som kan føre til kortpustethet eller hevelse i anklene)*
- uhensiktsmessig forhøyet sekresjon av antidiuretisk hormon*
- rastløshet
- dyspné (åndenød)
- hikke
- lungebetennelse
- ute av stand til å motstå impulsen, drivkraften eller fristelsen til å utføre en handling som kan være skadelig for deg selv og andre, slik som:
 - sterk impuls til overdreven spilling på tross av alvorlige personlige eller familiære konsekvenser
 - endret eller økt seksuell interesse og oppførsel til bekymring for deg selv eller andre, f. eks. økt seksuell drivkraft
 - ukontrollerbar overdreven shopping eller forbruk
 - overspising (mye mat over en kort tidsperiode) eller kompulsiv spising (mer mat enn normalt og mer enn nødvendig for å stille sulten)*
- delirium (redusert bevissthet, forvirring, tap av virkelighetssans)

Sjeldne:

- mani (agitasjon, følelse av å være opprømt eller overopphisset)

Ikke kjent:

- Etter avsluttet eller nedtrappet SIFROL-behandling: Depresjon, apati, angst, utmattelse, svette eller smerter kan forekomme (kalles dopaminagonist seponeringssyndrom eller DAWS).

Informér legen din hvis du opplever noen av disse bivirkningene. Han vil diskutere behandlingsmetoder med deg eller hvordan symptomene kan reduseres.

For bivirkninger merket med * er det ikke mulig å bestemme en nøyaktig frekvens siden disse bivirkningene ikke ble sett i kliniske studier hos 2762 pasienter behandlet med pramipeksol. Frekvensen er sannsynligvis ikke høyere enn ”mindre vanlig”.

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

Svært vanlige:

- kvalme
- symptomer som starter tidligere enn vanlig, er mer intense eller forekommer i et annet ben eller en annen arm (forverring av restless legs syndrom)

Vanlige:

- forandret søvnmonster, for eksempel søvnløshet (insomnia) eller søvnighet
- utmattelse
- hodepine

- unormale drømmer
- forstoppelse
- svimmelhet
- oppkast

Mindre vanlige:

- trang til unormal atferd*
- hjertesvikt (hjerteproblemer som kan føre til kortpustethet eller hevelse i ankene)*
- uhensiktsmessig forhøyet sekresjon av antidiuretisk hormon*
- dyskinesi (for eksempel unormale, ufrivillige bevegelser)
- hyperkinesi (hyppige ufrivillige bevegelser og problemer med å være i ro)*
- paranoia (for eksempel overdreven frykt for eget velbefinnende)*
- vrangforestillinger*
- hukommelsestap (amnesi)*
- hallusinasjoner (ser, hører eller føler ting som ikke er der)
- forvirring
- uttalt søvnighet på dagtid og plutselige søvnepisoder
- vektøkning
- hypotensjon (lavt blodtrykk)
- opphopning av væske, særlig i bena (perifere ødemer)
- allergiske reaksjoner (f. eks. hudutslett, kløe, overfølsomhet)
- besvimelse
- rastløshet
- svekket syn
- vekttap inkludert nedsatt matlyst
- dyspné (åndenød)
- hikke
- lungebetennelse*
- ute av stand til å motstå impulsen, drivkraften eller fristelsen til å utføre en handling som kan være skadelig for deg selv og andre slik som:
 - sterk impuls til overdreven spilling på tross av alvorlige personlige eller familiære konsekvenser*
 - endret eller økt seksuell interesse og oppførsel til bekymring for deg selv eller andre, f. eks. økt seksuell drivkraft*
 - ukontrollerbar overdreven shopping eller forbruk*
 - overspising (mye mat over en kort tidsperiode) eller kompulsiv spising (mer mat enn normalt og mer enn nødvendig for å stille sulten)*
- mani (agitasjon, følelse av å være opprømt eller overopphisset)*
- delirium (reduert bevissthet, forvirring, tap av virkelighetsans)*

Ikke kjent:

- Etter avsluttet eller nedtrappet SIFROL-behandling: Depresjon, apati, angst, utmattelse, svette eller smerter kan forekomme (kalles dopaminagonist seponeringssyndrom eller DAWS).

Informér legen din hvis du opplever noen av disse bivirkningene. Han vil diskutere behandlingsmetoder med deg eller hvordan symptomene kan reduseres.

For bivirkninger merket med * er det ikke mulig å bestemme en nøyaktig frekvens siden disse bivirkningene ikke ble sett i kliniske studier hos 1395 pasienter behandlet med pramipeksol. Frekvensen er sannsynligvis ikke høyere enn ”mindre vanlig”.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer SIFROL

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av SIFROL

Virkestoff er pramipeksol.

Hver tablett inneholder 0,088 mg, 0,18 mg, 0,35 mg eller 0,7 mg pramipeksol tilsvarende henholdsvis 0,125 mg, 0,25 mg, 0,5 mg eller 1 mg pramipeksoldihydrokloridmonohydrat.

Hjelpestoffer er: mannitol, maisstivelse, vannfri kolloidal silika, povidon K 25, magnesiumstearat.

Hvordan SIFROL ser ut og innholdet i pakningen

SIFROL 0,088 mg tabletter er hvite, runde, flate, og uten delestrek.

SIFROL 0,18 mg tabletter og SIFROL 0,35 mg tabletter er hvite, ovale og flate. Tablettene har delestrek på begge sider og kan deles i to halvdel.

SIFROL 0,7 mg tabletter er hvite, runde og flate. Tablettene har delestrek på begge sider og kan deles i to halvdel.

Alle tablettene har Boehringer Ingelheim firmasymbol preget på den ene siden, og kodene P6, P7, P8 eller P9 på den andre siden, som representerer tablettstyrkene på henholdsvis 0,088 mg, 0,18 mg, 0,35 mg og 0,7 mg.

Alle styrker av SIFROL finnes i blisterbrett av aluminium, 10 tabletter pr. brett, i kartonger inneholdende 3 eller 10 blisterbrett (30 eller 100 tabletter). Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis være markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 – 61
59320 Ennigerloh
Tyskland

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V

Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

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

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva SIFROL er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker SIFROL
3. Hvordan du bruker SIFROL
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer SIFROL
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva SIFROL er og hva det brukes mot

SIFROL inneholder virkestoffet pramipeksol og tilhører en gruppe legemidler som kalles dopaminagonister, som stimulerer dopaminreseptorene i hjernen. Stimulering av dopaminreseptorene utløser nerveimpulser i hjernen som hjelper med å kontrollere bevegelser i kroppen.

SIFROL brukes til å behandle symptomer på primær Parkinsons sykdom hos voksne. Tablettene tas enten alene eller sammen med levodopa (et annet legemiddel mot Parkinsons sykdom).

2. Hva du må vite før du bruker SIFROL

Bruk ikke SIFROL

- dersom du er allergisk overfor pramipeksol eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker SIFROL. Informer legen din hvis du har (har hatt) eller utvikler noen sykdommer eller symptomer, særlig noen av de følgende:

- nyresykdom
- hallusinasjoner (du ser, hører eller føler ting som ikke er der). De fleste hallusinasjoner er visuelle.
- dyskinesier (f. eks. unormale, ufrivillige bevegelser av armer eller ben). Hvis du har avansert Parkinsons sykdom og også tar levodopa, kan du få dyskinesier ved opptrapping av SIFROL-dosen.
- dystoni (manglende evne til å holde kroppen og nakken oppreist (aksial dystoni)). Spesielt kan du oppleve fremoverbøyning av hode og nakke (også kalt antecollis), foroverbøyning av nedre

del av ryggen (også kalt kamptokormi) eller sidebøyning av ryggen (også kalt pleurotonus eller Pisa-syndrom).

- søvnighet og plutselige søvnepisoder
- psykose (for eksempel symptomer som ligner på schizofreni)
- synsforstyrrelser. Øynene bør undersøkes regelmessig ved behandling med SIFROL.
- alvorlig hjerte- og karsykdom. Blodtrykket bør kontrolleres regelmessig, særlig i begynnelsen av behandlingen. Dette er nødvendig for å unngå såkalt ortostatisk hypotensjon (blodtrykksfall når man reiser seg opp).

Du må fortelle legen din hvis du eller din familie/omsorgsyter oppdager at du utvikler trang eller lyst til en oppførsel som er uvanlig for deg og du ikke klarer å motstå impulsen, drivkraften eller fristelsen til enkelte aktiviteter som kan skade deg eller andre. Dette kalles for impulskontrollforstyrrelser og kan omfatte spilleavhengighet, overdreven spising eller forbruk, uvanlig sterk seksuell drivkraft eller økning av seksuelle tanker og følelser. Legen din må kanskje justere eller stoppe din medisiner.

Du må fortelle legen din hvis du eller din familie/omsorgsyter oppdager at du utvikler mani (agitasjon, følelse av å være opprømt eller overopphisset) eller delirium (redusert bevissthet, forvirring, tap av virkelighetssans). Legen din må kanskje justere eller stoppe din medisiner.

Du må fortelle legen din hvis du får symptomer som depresjon, apati, angst, utmattelse, svette eller smerter etter avsluttet eller nedtrappet SIFROL-behandling. Hvis problemene vedvarer utover noen uker, må legen din kanskje justere behandlingen din.

Du må fortelle legen din hvis du opplever manglende evne til å holde kroppen og nakken rett og oppreist (aksial dystoni). Dersom dette inntreffer, må kanskje legen din justere eller endre medisineren din.

SIFROL depottabletter er en spesielt utformet tablett som frigir virkestoffet gradvis, etter at tablettene er svelget. Deler av tablettene kan tidvis passere gjennom tarmsystemet og ses i avføringen, og kan se ut som hele tabletter. Informer legen din hvis du finner tablettedeler i avføringen.

Barn og ungdom

SIFROL er ikke anbefalt til barn eller ungdom under 18 år.

Andre legemidler og SIFROL

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Du bør unngå å ta SIFROL sammen med antipsykotiske legemidler.

Vis forsiktighet hvis du tar følgende legemidler:

- cimetidin (til behandling av for mye mavesyre og mavesår)
- amantadin (som kan brukes til behandling av Parkinsons sykdom)
- mexiletin (til behandling av uregelmessig hjerterytme, en tilstand kjent som ventrikkelarytmi)
- zidovudin (som kan brukes til behandling av AIDS, en sykdom som rammer immunsystemet)
- cisplatin (til behandling av forskjellige typer kreft)
- kinin (som kan brukes til å forebygge smertefulle leggekramper om natten og til behandling av falciparum malaria (ondartet malaria))
- prokainamid (til behandling av uregelmessig hjerterytme)

Hvis du tar levodopa, anbefales det at levodopa-dosen reduseres når du starter behandling med SIFROL.

Vis forsiktighet hvis du bruker legemidler med beroligende effekt eller hvis du drikker alkohol. I slike tilfeller kan SIFROL påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Inntak av SIFROL sammen med mat, drikke og alkohol

Du bør være forsiktig med å drikke alkohol ved behandling med SIFROL. SIFROL kan tas med eller uten mat.

Graviditet og amming

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Legen vil da diskutere med deg om du bør fortsette å ta SIFROL.

Effekten av SIFROL på det ufødte barnet er ikke kjent. Ta derfor ikke SIFROL hvis du er gravid, hvis ikke legen din har anbefalt deg å gjøre det.

SIFROL bør ikke brukes ved amming. SIFROL kan redusere melkeproduksjonen. Legemidlet kan også gå over i morsmelk og nå det nyfødte barnet. Hvis det er nødvendig å ta SIFROL, bør amming avsluttes.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen form for medisin.

Kjøring og bruk av maskiner

SIFROL kan forårsake hallusinasjoner (du ser, hører eller føler ting som ikke er der). Ikke kjør bil eller bruk maskiner hvis du merker slike reaksjoner.

SIFROL kan forårsake uttalt døsighet og plutselige søvnepisoder, særlig hos pasienter med Parkinsons sykdom. Hvis du opplever disse bivirkningene, må du ikke kjøre bil eller bruke maskiner. Informer legen.

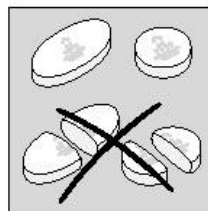
3. Hvordan du bruker SIFROL

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker. Legen vil gi deg råd om riktig dosering.

SIFROL depottabletter skal kun tas én gang hver dag, til omtrent samme tidspunkt.

Du kan ta SIFROL med eller uten mat. Depottablettene svelges hele med vann.

Du må ikke tygge, dele eller knuse depottablettene. Hvis du gjør det, er det fare for at du kan få en overdose, fordi medisinen kan tas for raskt opp i kroppen din.



Den første uken er vanlig døgndose 0,26 mg pramipeksol. Døgndosen økes deretter hver 5. til 7. dag som angitt av legen inntil symptomene er under kontroll (vedlikeholdsdose).

Skjema for doseøkning med SIFROL depottabletter		
Uke	Døgndose (mg)	Antall tabletter
1	0,26	Én SIFROL 0,26 mg depottablett
2	0,52	Én SIFROL 0,52 mg depottablett ELLER to SIFROL 0,26 mg depottabletter
3	1,05	Én SIFROL 1,05 mg depottablett ELLER to SIFROL 0,52 mg depottabletter ELLER fire SIFROL 0,26 mg depottabletter

Vanlig vedlikeholdsdose er 1,05 mg daglig. Dosen din kan likevel økes ytterligere. Ved behov kan legen øke dosen din opp til maksimalt 3,15 mg pramipeksol daglig. En lavere vedlikeholdsdose på én SIFROL 0,26 mg depottablett er også mulig.

Pasienter med nyresykdom

Hvis du har nyresykdom, kan legen din råde deg til å ta den vanlige startdosen på 0,26 mg depottabletter kun annenhver dag den første uken. Deretter kan legen din øke dosefrekvensen til én SIFROL 0,26 mg depottablett daglig. Hvis ytterligere doseøkning er nødvendig, kan legen din øke dosen med 0,26 mg pramipeksol om gangen.

Hvis du har alvorlige nyreproblemer, kan legen din være nødt til å gi deg en annen pramipeksolmedisin. Hvis nyreproblemene dine forverres under behandlingen, må du kontakte legen din så raskt som mulig.

Hvis du bytter fra SIFROL tabletter (som frigjøres raskt)

Legen din kan basere dosen din av SIFROL depottabletter på dosen du har tatt av SIFROL tabletter (som frigjøres raskt).

Ta dine SIFROL tabletter (som frigjøres raskt) som vanlig dagen før du bytter. Ta deretter SIFROL depottabletter neste morgen, og ikke ta flere SIFROL tabletter (som frigjøres raskt).

Dersom du tar for mye av SIFROL

Hvis du ved et uhell får i deg for mange tabletter

- kontakt lege eller sykehus umiddelbart
- du kan få symptomer som kvalme, rastløshet eller noen av bivirkningene beskrevet i avsnitt 4 "Mulige bivirkninger"

Dersom du har glemt å ta SIFROL

Hvis du glemmer å ta en dose SIFROL, men husker det innen 12 timer, ta tabletten med en gang og ta deretter neste dose på vanlig tidspunkt. Hvis du derimot glemmer dosen i mer enn 12 timer, ta neste dose til riktig tid. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med SIFROL

Ikke slutt å ta SIFROL uten at du først har rådført deg med legen. Hvis du må slutte å ta denne medisinen, vil legen redusere dosen gradvis. Dette reduserer risikoen for en forverring av symptomene.

Hvis du har Parkinsons sykdom må du ikke avslutte behandlingen med SIFROL brått. Brå avslutning kan føre til at du utvikler en medisinsk reaksjon som kalles malignt nevroleptikasyndrom. Denne tilstanden kan være en betydelig helserisiko. Symptomene omfatter:

- akinesi (nedsatt muskelbevegelse)
- stive muskler
- feber

- ustabilt blodtrykk
- takykardi (økt hjerterytme)
- forvirring
- nedsatt bevissthetsnivå (for eksempel koma)

Hvis du slutter å bruke eller reduserer inntaket av SIFROL, kan du også utvikle en tilstand som heter dopaminagonist seponeringssyndrom. Symptomene inkluderer depresjon, apati, angst, utmattelse, svette eller smerter. Snakk med legen din hvis du opplever disse symptomene.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Disse bivirkningene er evaluert på bakgrunn av følgende frekvenser:

Svært vanlige:	kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer
Vanlige:	kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer
Mindre vanlige:	kan forekomme hos opp til 1 av 100 personer
Sjeldne:	kan forekomme hos opp til 1 av 1000 personer
Svært sjeldne:	kan forekomme hos opp til 1 av 10 000 personer
Ikke kjent:	kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data

Du kan få følgende bivirkninger:

Svært vanlige:

- dyskinesi (for eksempel unormale, ufrivillige bevegelser)
- søvnighet
- svimmelhet
- kvalme

Vanlige:

- trang til unormal atferd
- hallusinasjoner (ser, hører eller føler ting som ikke er der)
- forvirring
- utmattelse
- søvnløshet (insomnia)
- opphopning av væske, særlig i bena (perifere ødemer)
- hodepine
- hypotensjon (lavt blodtrykk)
- unormale drømmer
- forstoppelse
- svekket syn
- oppkast
- vekttap inkludert nedsatt matlyst

Mindre vanlige:

- paranoia (for eksempel overdreven frykt for eget velbefinnende)
- vrangforestillinger
- uttalt søvnighet på dagtid og plutselige søvnepisoder
- amnesi (hukommelsestap)
- hyperkinesi (hyppige ufrivillige bevegelser og problemer med å være i ro)
- vektøkning
- allergiske reaksjoner (f. eks. hudutslett, kløe, overfølsomhet)
- besvimelse
- hjertesvikt (hjerteproblemer som kan føre til kortpustethet eller hevelse i ankene)*

- uhensiktsmessig forhøyet sekresjon av antidiuretisk hormon*
- rastløshet
- dyspné (åndenød)
- hikke
- lungebetennelse
- ute av stand til å motstå impulsen, drivkraften eller fristelsen til å utføre en handling som kan være skadelig for deg selv og andre, slik som:
 - sterk impuls til overdreven spilling på tross av alvorlige personlige eller familiære konsekvenser
 - endret eller økt seksuell interesse og oppførsel til bekymring for deg selv eller andre, f. eks. økt seksuell drivkraft
 - ukontrollerbar overdreven shopping eller forbruk
 - overspising (mye mat over en kort tidsperiode) eller kompulsiv spising (mer mat enn normalt og mer enn nødvendig for å stille sulten)*
- delirium (reduisert bevissthet, forvirring, tap av virkelighetssans)

Sjeldne:

- mani (agitasjon, følelse av å være opprømt eller overopphisset)

Ikke kjent:

- Etter avsluttet eller nedtrappet SIFROL-behandling: Depresjon, apati, angst, utmattelse, svette eller smerter kan forekomme (kalles dopaminagonist seponeringssyndrom eller DAWS).

Informér legen din hvis du opplever noen av disse bivirkningene. Han vil diskutere behandlingsmetoder med deg eller hvordan symptomene kan reduseres.

For bivirkninger merket med * er det ikke mulig å bestemme en nøyaktig frekvens siden disse bivirkningene ikke ble sett i kliniske studier hos 2762 pasienter behandlet med pramipeksol. Frekvensen er sannsynligvis ikke høyere enn ”mindre vanlig”.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer SIFROL

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av SIFROL

Virkestoff er pramipeksol.

Hver tablett inneholder 0,26 mg, 0,52 mg, 1,05 mg, 1,57 mg, 2,1 mg, 2,62 mg eller 3,15 mg pramipeksol tilsvarende henholdsvis 0,375 mg, 0,75 mg, 1,5 mg, 2,25 mg, 3 mg, 3,75 mg eller 4,5 mg pramipeksoldihydrokloridmonohydrat.

Andre innholdsstoffer er hypromellose 2208, maisstivelse, karbomer 941, vannfri kolloidal silika, magnesiumstearat.

Hvordan SIFROL ser ut og innholdet i pakningen

SIFROL 0,26 mg og 0,52 mg depottabletter er hvite til off-white, med rund form, og har avrundede kanter.

SIFROL 1,05 mg, 1,57 mg, 2,1 mg, 2,62 mg og 3,15 mg depottabletter er hvite til off-white, og med oval form.

Alle tablettene har Boehringer Ingelheim firmasymbol preget på den ene siden, og kodene P1, P2, P3, P12, P4, P13 eller P5 på den andre siden, som representerer tablettstyrkene på henholdsvis 0,26 mg, 0,52 mg, 1,05 mg, 1,57 mg, 2,1 mg, 2,62 mg og 3,15 mg.

Alle styrker av SIFROL finnes i blisterbrett av aluminium, 10 tabletter pr. brett, i kartonger inneholdende 1, 3 eller 10 blisterbrett (10, 30 eller 100 depottabletter). Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis være markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 – 61
59320 Ennigerloh
Tyskland

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V

Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

VEDLEGG IV

VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for pramipeksol har PRAC kommet frem til følgende konklusjoner:

I lys av tilgjengelige data om økning av plager av restless legs syndrom fra litteraturen, spontane rapporter og i lys av en sannsynlig virkningsmekanisme anser PRAC at en årsakssammenheng mellom pramipeksol og augmentasjon av restless legs syndrom i det minste er rimelig sannsynlig. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen for produkter som inneholder pramipeksol, med indikasjonen «Restless legs syndrom», bør endres tilsvarende.

Etter å ha gjennomgått PRAC-anbefalingen er CHMP enig i PRACs overordnede konklusjoner og grunnlag for endring.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for pramipeksol mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder pramipeksol er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).