

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Pramipexol-Hormosan 0,088 mg Tabletten
 Pramipexol-Hormosan 0,18 mg Tabletten
 Pramipexol-Hormosan 0,35 mg Tabletten
 Pramipexol-Hormosan 0,7 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Pramipexol-Hormosan 0,088 mg Tabletten:
 Jede Tablette enthält 0,125 mg Pramipexol-
 dihydrochlorid 1 H₂O entsprechend
 0,088 mg Pramipexol

Pramipexol-Hormosan 0,18 mg Tabletten:
 Jede Tablette enthält 0,25 mg Pramipexol-
 dihydrochlorid 1 H₂O entsprechend
 0,18 mg Pramipexol

Pramipexol-Hormosan 0,35 mg Tabletten:
 Jede Tablette enthält 0,5 mg Pramipexol-
 dihydrochlorid 1 H₂O entsprechend 0,35 mg
 Pramipexol

Pramipexol-Hormosan 0,7 mg Tabletten:
 Jede Tablette enthält 1 mg Pramipexol-
 dihydrochlorid 1 H₂O entsprechend 0,7 mg
 Pramipexol

Bitte beachten:

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Be-
 standteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Stärke (mg Base)	Aussehen
0,088	Weiß, runde, flache Tablette, Durchmesser etwa 6,5 mm
0,18	Weiß, bikonvexe, längliche Tablette mit Bruchkerben auf beiden Seiten, Ausmaße etwa 8 mm × 4 mm
0,35	Weiß, bikonvexe, längliche Tablette mit Bruchkerben auf beiden Seiten, Ausmaße etwa 11,1 mm × 5,6 mm
0,7	Weiß, runde, flache Tablette mit einer Bruchkerbe auf einer Seite, Durchmesser etwa 9 mm

Pramipexol-Hormosan 0,18 mg, 0,35 mg,
 0,7 mg Tabletten:
 Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt
 werden.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Pramipexol-Hormosan ist bei Erwachsenen
 angezeigt zur symptomatischen Behand-
 lung des idiopathischen Morbus Parkinson,
 allein (ohne Levodopa) oder in Kombination
 mit Levodopa, d. h. während des gesamten
 Krankheitsverlaufs bis hin zum fortgeschrit-
 tenen Stadium, in dem die Wirkung von Le-
 vodopa nachlässt oder unregelmäßig wird
 und Schwankungen der therapeutischen

Dosierungsschema für Pramipexol-Hormosan				
Woche	Dosis (mg Base)	Tagesgesamt- dosis (mg Base)	Dosis (mg Salz)	Tagesgesamt- dosis (mg Salz)
1	3 × 0,088	0,264	3 × 0,125	0,375
2	3 × 0,18	0,54	3 × 0,25	0,75
3	3 × 0,35	1,1	3 × 0,5	1,50

Wirkung auftreten (sog. End-of-Dose- oder
 On-Off-Phänomene).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung****Morbus Parkinson**

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

Anfangsbehandlung

Beginnend mit einer Initialdosis von
 0,264 mg der Base (0,375 mg der Salzform)
 pro Tag sollte die Dosis im Intervall von
 5–7 Tagen schrittweise erhöht werden. Un-
 ter der Voraussetzung, dass keine schwer-
 wiegenden Nebenwirkungen auftreten, sol-
 le die Dosis bis zum Erreichen eines maxi-
 malen Behandlungserfolges erhöht werden.

Siehe Tabelle oben

Ist eine weitere Dosissteigerung erforder-
 lich, sollte die Tagesdosis in wöchentlichen
 Abständen um 0,54 mg der Base (0,75 mg
 der Salzform) bis zu einer Höchstdosis von
 3,3 mg der Base (4,5 mg der Salzform) pro
 Tag erhöht werden.

Es sollte aber beachtet werden, dass die
 Inzidenz von Schläfrigkeit erhöht ist, wenn
 die Tagesdosis 1,5 mg (der Salzform) über-
 schreitet (siehe Abschnitt 4.8).

Dauerbehandlung

Die individuelle Pramipexol-Dosis sollte zwi-
 schen 0,264 mg der Base (0,375 mg der
 Salzform) und maximal 3,3 mg der Base
 (4,5 mg der Salzform) pro Tag liegen. In kli-
 nischen Hauptstudien trat während der
 Dosiserhöhung die Wirksamkeit bereits ab
 einer Tagesdosis von 1,1 mg der Base
 (1,5 mg der Salzform) ein. Weitere Dosis-
 anpassungen sollten in Abhängigkeit vom
 klinischen Erscheinungsbild und dem Auf-
 treten von Nebenwirkungen vorgenommen
 werden. In klinischen Studien wurden annä-
 hernd 5 % der Patienten mit weniger als
 1,1 mg der Base (1,5 mg der Salzform) pro
 Tag behandelt. Bei fortgeschrittenem Mor-
 bus Parkinson kann eine Dosis von mehr als
 1,1 mg der Base (1,5 mg der Salzform) pro
 Tag bei Patienten nützlich sein, bei denen
 eine Reduzierung der Levodopa-Dosis an-
 gestrebt wird. Es wird empfohlen, sowohl
 während der Initial- als auch während der
 Erhaltungsdosis mit Pramipexol-Hormosan
 die Levodopa-Dosis in Abhängigkeit von
 der Reaktion des einzelnen Patienten zu re-
 duzieren (siehe Abschnitt 4.5).

Abbruch der Behandlung

Ein plötzlicher Abbruch einer dopaminergen
 Behandlung kann zur Entwicklung eines
 malignen neuroleptischen Syndroms füh-
 ren. Die Pramipexoldosis sollte schrittweise
 um 0,54 mg Pramipexol-Base (0,75 mg der
 Salzform) pro Tag reduziert werden, bis zu
 einer Tagesdosis von 0,54 mg Pramipexol-

Base (0,75 mg der Salzform). Anschließend
 sollte die Dosis um 0,264 mg Pramipexol-
 Base (0,375 mg der Salzform) pro Tag re-
 duziert werden (siehe Abschnitt 4.4).

**Patienten mit beeinträchtigter Nieren-
funktion**

Die Ausscheidung von Pramipexol ist von
 der Nierenfunktion abhängig. Für die An-
 fangsbehandlung wird folgendes Dosie-
 rungsschema empfohlen:

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance
 > 50 ml/min ist keine Reduzierung der Ta-
 gesdosis oder der Einnahmefrequenz erfor-
 derlich.

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

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

Kommt es während der Erhaltungstherapie
 zu einer Abnahme der Nierenfunktion, so
 sollte die Tagesdosis von Pramipexol-Hor-
 mosan entsprechend dem Abfall der Krea-
 tinin-Clearance reduziert werden, d. h. bei
 einer Abnahme der Kreatinin-Clearance um
 30 % sollte die Pramipexol-Hormosan Ta-
 gesdosis ebenfalls um 30 % reduziert wer-
 den. Beträgt die Kreatinin-Clearance
 20–50 ml/min, kann die Tagesdosis auf
 zwei Einnahmen verteilt werden, und bei
 einer Kreatinin-Clearance < 20 ml/min kann
 die Tagesdosis auf einmal eingenommen
 werden.

**Patienten mit beeinträchtigter Leber-
funktion**

Das Vorhandensein einer Leberfunktions-
 störung erfordert wahrscheinlich keine An-
 passung der Dosis, da ca. 90 % des absor-
 bierten Wirkstoffes über die Nieren ausge-
 schieden werden. Der mögliche Einfluss ei-
 ner Leberinsuffizienz auf die Pharmakokine-
 tik von Pramipexol-Hormosan wurde jedoch
 nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pami-
 pexol-Hormosan bei Kindern unter 18 Jah-
 ren ist nicht erwiesen. Es gibt bei Morbus
 Parkinson keinen relevanten Nutzen von

Pramipexol-Hormosan bei Kindern und Jugendlichen.

Tourette-Syndrom

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wird Pramipexol-Hormosan einem Patienten mit Morbus Parkinson mit beeinträchtigter Nierenfunktion verschrieben, sollte die Dosierung entsprechend der Angaben in Abschnitt 4.2 reduziert werden.

Halluzinationen

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

Dyskinesien

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

Plötzliches Einschlafen und Somnolenz

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

Impulskontrollstörungen

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

Manisches Verhalten und Delir

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

Patienten mit psychotischen Störungen

Patienten mit psychotischen Störungen sollten mit Dopaminagonisten nur behandelt werden, wenn der mögliche Nutzen die Risiken überwiegt.

Die gleichzeitige Gabe von antipsychotischen Arzneimitteln und Pramipexol sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Augenärztliche Untersuchungen

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

Schwere kardiovaskuläre Erkrankung

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

Malignes neuroleptisches Syndrom

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Plasmaproteinbindung

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

Inhibitoren bzw. Kompetitoren der aktiven renalen Ausscheidung

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

Kombination mit Levodopa

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

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

Antipsychotische Arzneimittel

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Stillzeit

Da Pramipexol-Hormosan beim Menschen die Prolaktin-Sekretion inhibiert, ist eine Hemmung der Laktation zu erwarten. Der Übertritt von Pramipexol in die Muttermilch wurde an Frauen nicht untersucht. Bei Ratten war die Konzentration des radioaktiv markierten Wirkstoffes in der Milch höher als im Plasma.

Da keine Daten von klinischen Studien am Menschen vorliegen, sollte Pramipexol-Hormosan während der Stillzeit nicht eingenommen werden. Ist eine Anwendung unvermeidbar, sollte abgestillt werden.

Fertilität

Es wurden keine Untersuchungen hinsichtlich der Wirkung auf die menschliche Fertilität durchgeführt. In tierexperimentellen Studien beeinflusste Pramipexol den weiblichen Zyklus und verringerte die weibliche Fertilität – wie von einem Dopaminagonisten zu er-

warten ist. Allerdings zeigten diese Untersuchungen keinen Hinweis auf eine direkte oder indirekte schädliche Wirkung hinsichtlich männlicher Fertilität.

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

Pramipexol-Hormosan kann einen großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

Halluzinationen oder Müdigkeit können auftreten.

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

4.8 Nebenwirkungen

Bekannte Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen können unter Anwendung von Pramipexol-Hormosan auftreten: abnorme Träume, Amnesie, Verhaltensauffälligkeiten im Sinne von Impulskontrollstörungen und zwanghaftem Verhalten wie z. B. Essattacken, zwanghaftes Einkaufen, Hypersexualität und pathologisches Spielen (Spielsucht); Herzversagen, Verwirrtheit, Obstipation, Wahnvorstellungen, Schwindel, Dyskinesien, Dyspnoe, Müdigkeit, Halluzinationen, Kopfschmerzen, Schluckauf, Hyperkinesie, Hyperphagie, Hypotonie, Schlaflosigkeit, Störungen der Libido, Übelkeit, Wahn, periphere Ödeme, Lungenentzündung, Pruritus und Hautausschlag sowie sonstige Überempfindlichkeitsreaktionen, Ruhelosigkeit, Somnolenz, plötzliches Einschlafen, Synkope, Sehstörungen einschließlich Doppeltsehen, verschwommenen Sehens und verminderter Sehschärfe, Erbrechen, Gewichtsabnahme einschließlich vermindertem Appetit, Gewichtszunahme.

Basierend auf der Analyse von gepoolten, Plazebo-kontrollierten Studien mit insgesamt 1.923 Patienten unter Pramipexol und 1.354 Patienten unter Plazebo, wurden Nebenwirkungen in beiden Gruppen häufig berichtet.

63 % der Patienten unter Pramipexol und 52 % der Patienten unter Plazebo berichteten wenigstens eine Nebenwirkung.

Tabelle 1 zeigt die Häufigkeit von Nebenwirkungen in Plazebo-kontrollierten klinischen Studien bei Morbus Parkinson. Die in dieser Tabelle berichteten Nebenwirkungen sind die Ereignisse, die bei 0,1 % oder mehr der Patienten unter Pramipexol Behandlung auftraten und die signifikant häufiger von Patienten unter Pramipexol berichtet wurden als unter Plazebo oder in denen die Ereignisse als klinisch relevant erachtet wurden. Die meisten der häufigen Nebenwirkungen

waren jedoch leicht bis mittelgradig, traten üblicherweise zu Therapiebeginn auf und hatten überwiegend die Tendenz im Verlauf der Therapie abzunehmen.

Innerhalb der Systemorganklassen wurden die Nebenwirkungen entsprechend ihrer Häufigkeit (erwartete Zahl der Patienten, bei denen die Reaktion eintritt) in folgenden Kategorien aufgelistet:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Die häufigsten Nebenwirkungen bei Patienten mit Morbus Parkinson

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

Tabelle 1: Morbus Parkinson

System- organklasse	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Gelegentlich	Lungenentzündung
Endokrine Erkrankungen	
Gelegentlich	inadäquate ADH-Sekretion ¹
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	Abnorme Träume, Verhaltensauffälligkeiten im Sinne von Impulskontrollstörungen und zwanghaftem Verhalten, Verwirrheitszustand, Halluzinationen, Schlaflosigkeit
Gelegentlich	Essattacken ¹ , zwanghaftes Einkaufen, Wahnvorstellungen, Hyperphagie ¹ , Hypersexualität, Störungen der Libido, Wahn, pathologisches Spielen (Spielsucht), Ruhelosigkeit, Delir
Selten	Manie
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Schwindel, Dyskinesie, Somnolenz
Häufig	Kopfschmerzen
Gelegentlich	Amnesie, Hyperkinesie, plötzliches Einschlafen, Synkope
Augenerkrankungen	
Häufig	Sehstörungen einschließlich Doppeltsehen, verschwommenen Sehens und verminderter Sehschärfe
Herzerkrankungen	
Gelegentlich	Herzversagen ¹
Gefäßerkrankungen	
Häufig	Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Gelegentlich	Dyspnoe, Schluckauf
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Übelkeit
Häufig	Obstipation, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gelegentlich	Überempfindlichkeitsreaktionen, Pruritus, Hautausschlag
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Müdigkeit, periphere Ödeme
Untersuchungen	
Häufig	Gewichtsabnahme einschließlich vermindertem Appetit
Gelegentlich	Gewichtszunahme

¹ Diese Nebenwirkung wurde nach der Markteinführung beobachtet. Mit 95%iger Sicherheit ist die Häufigkeitskategorie nicht höher als gelegentlich, sondern kann niedriger sein. Eine präzise Häufigkeitsschätzung ist nicht möglich, da diese Nebenwirkung nicht in einer Datenbank für klinische Studien bei 2.762 Patienten mit Morbus Parkinson, die mit Pramipexol behandelt wurden, auftrat.

Dosistitration von Pramipexol zu schnell erfolgt.

Somnolenz

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

Störungen der Libido

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

Impulskontrollstörungen

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

In einer retrospektiven Querschnitts- und Fallkontrollstudie mit 3.090 Parkinson-Patienten wurden während der letzten 6 Monate bei 13,6% aller Patienten unter Behandlung mit dopaminergen und nicht-dopaminergen Substanzen Anzeichen einer Impulskontrollstörung festgestellt. Beobachtet wurden krankhaftes Spielen (Spielsucht), zwanghaftes Einkaufen, Essattacken und zwanghaftes sexuelles Verhalten (Hypersexualität). Mögliche unabhängige Risikofaktoren für Impulskontrollstörungen umfassten die Behandlung mit dopaminergen Substanzen – insbesondere in höheren Dosierungen –, niedrigeres Lebensalter (≤ 65 Jahre), Unverheiratetsein und eine selbst berichtete Familienanamnese bezüglich pathologischen Glücksspielverhaltens.

Herzversagen

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Klinische Erfahrungen mit massiver Überdosierung liegen nicht vor. Zu erwarten sind Nebenwirkungen, die mit dem pharmakodynamischen Profil von Dopaminagonisten zusammenhängen, wie Übelkeit, Erbrechen, Hyperkinesie, Halluzinationen, Agitation und Hypotonie.

Ein Antidot zur Behandlung einer Überdosierung von Dopaminagonisten ist nicht bekannt. Treten Symptome einer zentral-

nervösen Stimulation auf, so kann die Verabreichung eines Neuroleptikums angezeigt sein. Zur Behandlung der Überdosierung können unterstützende Maßnahmen, zusammen mit Magenspülung, intravenöser Flüssigkeitsgabe, der Verabreichung von Aktivkohle und EKG Überwachung, erforderlich sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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

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

Pharmakodynamische Wirkungen

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Morbus Parkinson

Pramipexol lindert die Anzeichen und Symptome des idiopathischen Morbus Parkinson.

Plazebo-kontrollierte klinische Studien umfassten ca. 1.800 Patienten (Stadium I–V nach Hoehn und Yahr), die mit Pramipexol behandelt wurden. Von diesen waren ca. 1.000 im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium, erhielten eine begleitende Levodopa-Therapie und litten an motorischen Störungen.

In den kontrollierten klinischen Studien blieb die Wirksamkeit von Pramipexol im Frühstadium und im fortgeschrittenen Stadium des Morbus Parkinson ca. 6 Monate erhalten. In offenen Langzeitstudien, die mehr als 3 Jahre andauerten, gab es keine Anzeichen einer abnehmenden Wirksamkeit. In einer kontrollierten, doppelblinden klinischen Studie über 2 Jahre zeigte eine Erstbehandlung mit Pramipexol verglichen mit einer Erstbehandlung mit Levodopa eine signifikante Verzögerung des Einsetzens sowie eine Reduzierung der Häufigkeit von motorischen Komplikationen. Diese Verzögerung der motorischen Komplikationen unter Pramipexol ist abzuwägen gegen eine stärkere Verbesserung der motorischen Funktion unter Levodopa (bezogen auf die mittlere Änderung auf dem UPDRS-Score). Die Gesamthäufigkeit von Halluzinationen und Somnolenz war während der Einstellungsphase mit

Pramipexol allgemein höher, während der Dauerbehandlung gab es jedoch keinen signifikanten Unterschied. Diese Punkte sollten zu Beginn einer Pramipexol-Behandlung bei Patienten mit Morbus Parkinson in Betracht gezogen werden.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit beim Tourette-Syndrom

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Verteilung

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

Biotransformation

Pramipexol wird beim Menschen nur in geringem Maße metabolisiert.

Elimination

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Mannitol (Ph.Eur.) (E421)
Maisstärke
Hyprolose
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OPA/Aluminium/PVC/Aluminium-Blisterpackungen mit je 10 Tabletten.
Faltschachtel mit 3 oder 10 Blisterstreifen.

Packungsgrößen

Pramipexol-Hormosan 0,088 mg:
Faltschachtel mit 30 Tabletten (3 Blisterstreifen)
Pramipexol-Hormosan 0,18 mg und 0,35 mg:
Faltschachtel mit 30 und 100 Tabletten (3 oder 10 Blisterstreifen)
Pramipexol-Hormosan 0,7 mg:
Faltschachtel mit 100 Tabletten (10 Blisterstreifen)

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hormosan Pharma GmbH
Wilhelmshöher Str. 106
60389 Frankfurt
Tel.: 0 69 47 87 3-0
Fax: 0 69 47 87 3-16
E-Mail: info@hormosan.de
www.hormosan.de

8. ZULASSUNGSNUMMERN

73265.00.00
73266.00.00
73267.00.00
73268.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
11. August 2009
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
15. Juli 2014

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt