



HENNIG

Pramipexol Hennig®

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Pramipexol Hennig® 0,088 mg Tabletten
Pramipexol Hennig® 0,18 mg Tabletten
Pramipexol Hennig® 0,35 mg Tabletten
Pramipexol Hennig® 0,7 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Pramipexol Hennig® 0,088 mg enthält 0,088 mg Pramipexol (als 0,125 mg Pramipexoldihydrochlorid 1 H₂O).
Pramipexol Hennig® 0,18 mg enthält 0,18 mg Pramipexol (als 0,25 mg Pramipexoldihydrochlorid 1 H₂O).
Pramipexol Hennig® 0,35 mg enthält 0,35 mg Pramipexol (als 0,5 mg Pramipexoldihydrochlorid 1 H₂O).
Pramipexol Hennig® 0,7 mg enthält 0,7 mg Pramipexol (als 1,0 mg Pramipexoldihydrochlorid 1 H₂O).

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Pramipexol Hennig® 0,088 mg
Die Tabletten sind flach, weiß, rund, 6 mm im Durchmesser und beidseitig mit einer Prägung versehen, ohne Bruchkerbe.

Pramipexol Hennig® 0,18 mg
Die Tabletten sind flach, weiß, oval, 9,5 mm lang, mit einer Prägung und beidseitiger Bruchkerbe versehen.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Pramipexol Hennig® 0,35 mg
Die Tabletten sind flach, weiß, oval, 11,6 mm lang, mit einer Prägung und beidseitiger Bruchkerbe versehen.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Pramipexol Hennig® 0,7 mg
Die Tabletten sind flach, weiß, rund, 9 mm im Durchmesser, mit einer Prägung und beidseitiger Bruchkerbe versehen.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

Dosierungsschema für Pramipexol Hennig®				
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	1,5

4.2 Dosierung und Dauer der Anwendung

Morbus Parkinson

Die Tabletten sollen zu oder unabhängig von den Mahlzeiten mit Wasser eingenommen werden. Die Tagesdosis wird, aufgeteilt in drei gleich große Dosen, 3 × täglich eingenommen.

Anfangsbehandlung

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

Siehe Tabelle oben

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

Dauerbehandlung

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

Abbruch der Behandlung

Ein plötzlicher Abbruch einer dopaminergen Behandlung kann zur Entwicklung eines malignen neuroleptischen Syndroms führen. Daher sollte die Pramipexol-Dosis schrittweise um 0,54 mg Pramipexol-Base (0,75 mg der Salzform) pro Tag reduziert

werden, bis zu einer Tagesdosis von 0,54 mg Pramipexol-Base (0,75 mg der Salzform). Anschließend sollte die Dosis um 0,264 mg Pramipexol-Base (0,375 mg der Salzform) pro Tag reduziert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion

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

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

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

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

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

Dosierung bei Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion

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

Dosierung bei Kindern und Jugendlichen

Pramipexol Hennig® wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugend-

Pramipexol Hennig®


HENNIG

lichen unter 18 Jahren aufgrund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit.

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 Hennig® einem Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion verschrieben, sollte die Dosierung entsprechend den Angaben in Abschnitt 4.2 reduziert werden.

Halluzinationen

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

Dyskinesien

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

Plötzliches Einschlafen und Somnolenz

Pramipexol wird mit übermäßiger Schläfrigkeit (Somnolenz) und plötzlichem Einschlafen in Verbindung gebracht, insbesondere bei Patienten mit Morbus Parkinson. Plötzliches Einschlafen während Alltagsaktivitäten, manchmal ohne Wahrnehmung von Warnzeichen, wurde gelegentlich berichtet. Patienten müssen darüber informiert sein und unterrichtet werden, beim Führen von Kraftfahrzeugen oder Bedienen von Maschinen während der Behandlung mit Pramipexol Hennig® 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 Hennig® 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 Hennig®, behandelt werden, Verhaltensauffälligkeiten im Sinne von Impulskontrollstörungen auftreten können, einschließlich pathologischer Spielsucht, Libidosteigerung, Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder Einkaufen, Essattacken und Esszwang. Wenn sich solche Symptome entwickeln, sollte eine Dosisreduktion bzw. eine ausschleichende Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Patienten mit psychotischen Störungen

Patienten mit psychotischen Störungen sollten mit Dopaminagonisten nur behandelt

werden, wenn der mögliche Nutzen die Risiken überwiegt. Die gleichzeitige Gabe von antipsychotischen Arzneimitteln und Pramipexol sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Augenärztliche Untersuchungen

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

Schwere kardiovaskuläre Erkrankung

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

Malignes neuroleptisches Syndrom

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

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 und Mexiletin, die mit Pramipexol interagieren – zu einer reduzierten Clearance von einem oder beiden Arzneimitteln führen. Eine Reduzierung der Pramipexol-Dosis sollte in Betracht gezogen werden, wenn diese Arzneimittel zusammen mit Pramipexol Hennig® verabreicht werden.

Kombination mit Levodopa

Bei kombinierter Gabe von Pramipexol Hennig® und Levodopa wird empfohlen, während einer Dosiserhöhung von Pramipexol Hennig® 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).

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

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 Hennig® 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.

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

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

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

Pramipexol Hennig® hat einen großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Halluzinationen oder Müdigkeit können auftreten.

Patienten, die mit Pramipexol Hennig® 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 Hennig® auftreten:

abnorme Träume, Amnesie, Verhaltensauffälligkeiten im Sinne von Impulskontrollstörungen und zwanghaftem Verhalten, wie z. B. Essattacken, zwanghaftes Einkaufen, Hypersexualität und pathologisches Spielen (Spielsucht); Verwirrtheit, Obstipation, Wahnvorstellungen, Schwindel, Dyskinesien, Dyspnoe, Müdigkeit, Halluzinationen, Kopfschmerzen, Hyperkinesie, Hyperphagie, Hypotonie, Schlaflosigkeit, Störungen der Libido, Übelkeit, Wahn, periphere Ödeme, Lungentzündung, Pruritus und Hautausschlag sowie sonstige Überempfindlichkeitsreaktionen, Ruhelosigkeit, Somnolenz, plötzliches Einschlafen, Synkope, Sehstörungen einschließlich verschwommenen Sehens und verminderter Sehschärfe, Erbrechen, Gewichtsabnahme, Gewichtszunahme.

Basierend auf der Analyse von gepoolten, Placebo-kontrollierten Studien mit insgesamt 1.923 Patienten unter Pramipexol und 1.354 Patienten unter Placebo, wurden Ne-

**HENNIG****Pramipexol Hennig®**

benwirkungen 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 Nebenwirkungen waren 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 $< 1/100$) Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$) Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$) Sehr selten ($< 1/10.000$) Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Die häufigsten Nebenwirkungen bei Patienten mit Morbus Parkinson

Die am häufigsten ($\geq 5\%$) berichteten Nebenwirkungen bei Patienten mit Morbus Parkinson 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 Dosistitration von Pramipexol zu schnell erfolgt.

Tabelle 1: Morbus Parkinson

System- organklasse	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Gelegentlich	Lungenentzündung
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	Abnorme Träume, Verhaltensauffälligkeiten im Sinne von Impulskontrollstörungen und zwanghaftem Verhalten, Verwirrheitszustand, Halluzinationen, Schlaflosigkeit, Ruhelosigkeit
Gelegentlich	Zwanghaftes Einkaufen, Wahnvorstellungen, Hypersexualität, Störungen der Libido, Wahn, pathologisches Spielen (Spielsucht)
Nicht bekannt	Essattacken, Hyperphagie

Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Schwindel, Dyskinesien, Somnolenz
Häufig	Amnesie, Kopfschmerzen
Gelegentlich	Hyperkinesie, plötzliches Einschlafen, Synkope
Augenerkrankungen	
Häufig	Sehstörungen einschließlich verschwommenen Sehens und verminderter Sehschärfe
Gefäßerkrankungen	
Sehr häufig	Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Gelegentlich	Dyspnoe
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
Gelegentlich	Gewichtszunahme

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

Pathologische Spielsucht, Libidosteigerung, Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder Einkaufen, Essattacken und Esszwang können bei Patienten auftreten, die mit Dopaminagonisten, einschließlich Pramipexol Hennig®, behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

selbst berichtete Familienanamnese bezüglich pathologischen Glücksspielverhaltens.

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, Agitiertheit und Hypotonie. Ein Antidot zur Behandlung einer Überdosierung von Dopaminagonisten ist nicht bekannt. Treten Symptome einer zentralnervösen Stimulation auf, so kann die Verabreichung eines Neuroleptikums angezeigt sein. Zur Behandlung der Überdosierung können 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: Dopaminagonist
ATC-Code: N04BC05

Pramipexol ist ein Dopaminagonist, der mit hoher Selektivität und Spezifität an Dopaminrezeptoren der D_2 -Subfamilie, hier bevorzugt an die D_3 -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 Turn-over des Dopamins hemmt.

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 aufgetitriert wurden, wurde ein Anstieg des Blutdrucks und der Herzfrequenz beobachtet. Dieser Effekt wurde in Studien an Patienten nicht beobachtet.

Klinische Studien bei Morbus Parkinson

Pramipexol lindert die Anzeichen und Symptome des idiopathischen Morbus Parkinson. Plazebokontrollierte 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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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.

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).

Pramipexol wird beim Menschen nur in geringem Maße metabolisiert.

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 wurde beim Mischschwein beobachtet. Eine

Tendenz zur blutdrucksenkenden Wirkung wurde beim Affen festgestellt.

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (Ph. Eur.)
Maisstärke
Hochdisperses Siliciumdioxid
Povidon K30
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

PVC/PE/PVDC-Aluminium Blisterpackungen:
2 Jahre

PA/ALU/PVC-Aluminium Blisterpackungen:
3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

PVC/PE/PVDC-Aluminium Blisterpackungen:
Nicht über 30°C lagern.

PA/ALU/PVC-Aluminium Blisterpackungen:
Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PE/PVDC-Aluminium Blisterpackungen oder PA/ALU/PVC-Aluminium Blisterpackungen

Jeder Blisterstreifen enthält 10 Tabletten. Packungen mit 30 oder 100 Tabletten (3 oder 10 Blisterstreifen).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG
Liebigstraße 1–2
65439 Flörsheim am Main
Deutschland
Telefon: 0 61 45/5 08-0
Telefax: 0 61 45/5 08-1 40
info@hennig-am.de
http://www.hennig-am.de

8. ZULASSUNGSNUMMERN

77858.00.00
77859.00.00
77860.00.00
77861.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
24. November 2010

10. STAND DER INFORMATION

07/2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt