Pramipexol AbZ Tabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pramipexol AbZ 0,18 mg Tabletten
Pramipexol AbZ 0,35 mg Tabletten
Pramipexol AbZ 0,7 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Pramipexol AbZ 0,18 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 0,18 mg Pramipexol (als 0,25 mg Pramipexoldihydrochlorid 1 H_2O).

Pramipexol AbZ 0,35 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 0,35 mg Pramipexol (als 0,5 mg Pramipexoldihydrochlorid 1 H_2O).

Pramipexol AbZ 0,7 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 0,7 mg Pramipexol (als 1,0 mg Pramipexoldihydrochlorid 1 H_2O).

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 AbZ 0,18 mg Tabletten
Weiße, ovale, flache Tablette mit abgeschrägten Kanten und Bruchkerben auf beiden Seiten.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Pramipexol AbZ 0,35 mg Tabletten
Weiße, ovale, flache Tablette mit abgeschrägten Kanten und Bruchkerben auf beiden Seiten.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Pramipexol AbZ 0,7 mg Tabletten
Weiße, runde, flache Tablette mit abgeschrägten Kanten und Bruchkerben auf beiden Seiten.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Morbus Parkinson
Die Tagesdosis wird, aufgeteilt in drei gleich große Dosen, 3 x täglich eingenommen.

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

Dosissteigerungsschema für *Pramipexol AbZ*				
Woche	**Dosis (mg Base)**	**Tagesgesamtdosis (mg Base)**	**Dosis (mg Salz)**	**Tagesgesamtdosis (mg Salz)**
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	1,5

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

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

Abbruch der Behandlung
Ein plötzlicher Abbruch einer dopaminergen Behandlung kann zur Entwicklung eines malignen neuroleptischen Syndroms oder eines Dopaminagonistenentzugssyndroms führen. Die Pramipexol-Dosis sollte schrittweise um 0,54 mg Pramipexol-Base (0,75 mg der Salzform) pro Tag reduziert werden, bis zu einer Tagesdosis von 0,54 mg Pramipexol-Base (0,75 mg der Salzform). Anschließend sollte die Dosis um 0,264 mg Pramipexol-Base (0,375 mg der Salzform) pro Tag reduziert werden (siehe Abschnitt 4.4). Ein Dopaminagonistenentzugssyndrom kann auch während der schrittweisen Reduktion auftreten. Eine vorübergehende Dosiserhöhung kann erforderlich sein, bevor mit der schrittweisen Reduktion fortgefahren wird (siehe Abschnitt 4.4).

Beeinträchtigte Nierenfunktion
Die Ausscheidung von Pramipexol ist von der Nierenfunktion abhängig.

Für die Anfangsbehandlung wird folgendes Dosisschema empfohlen:

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

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 20 und 50 ml/min sollte die initiale Tagesdosis von Pramipexol 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, 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 entsprechend dem Abfall der Kreatinin-Clearance reduziert werden, d. h. bei einer Abnahme der Kreatinin-Clearance um 30 % sollte die Pramipexol-Tagesdosis ebenfalls um

30 % reduziert werden. Beträgt die Kreatinin-Clearance 20-50 ml/min, kann die Tagesdosis auf zwei Einnahmen verteilt werden, und bei einer Kreatinin-Clearance < 20 ml/min kann die Tagesdosis auf einmal eingenommen werden.

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

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

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

Dosierungsschema für Pramipexol		
Titrationsstufe	**1 x tägliche Abenddosis (mg Base)**	**1 x tägliche Abenddosis (mg Salz)**
1	0,088	0,125
2*	0,18	0,25
3*	0,35	0,50
4*	0,54	0,75

* falls erforderlich

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

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

Beeinträchtigte Nierenfunktion
Die Ausscheidung von Pramipexol ist von der Nierenfunktion abhängig. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance > 20 ml/min ist keine Reduzierung der Tagesdosis erforderlich. Die Anwendung von Pramipexol bei Hämodialyse-Patienten oder Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion wurde nicht untersucht.

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

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

Tourette-Syndrom

Kinder und Jugendliche
Pramipexol 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 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 einem Patienten mit Morbus Parkinson mit beeinträchtigter Nierenfunktion verschrieben, sollte die Dosierung entsprechend den Angaben in Abschnitt 4.2 reduziert werden.

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

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

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

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

Impulskontrollstörungen
Die Patienten sollten regelmäßig 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, 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.

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).

Dopaminagonistenentzugssyndrom (*dopamine agonist withdrawal syndrome*, DAWS)

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

Augmentation bei Restless-Legs-Syndrom

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Plasmaproteinbindung

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

Inhibitoren bzw. Kompetitoren der aktiven renalen Ausscheidung

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

Kombination mit Levodopa

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

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

Antipsychotische Arzneimittel

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Auswirkung auf Schwangerschaft und Stillzeit wurde beim Menschen nicht untersucht. Bei Ratten und Kaninchen erwies sich Pramipexol als nicht teratogen, war aber in maternal-toxischen Dosen bei der Ratte für den Embryo toxisch (siehe Abschnitt 5.3). Pramipexol 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 Foetus.

Stillzeit

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

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

Fertilität

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

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

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

Halluzinationen oder Somnolenz können auftreten.

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

4.8 Nebenwirkungen

Basierend auf der Analyse von gepoolten, placebokontrollierten Studien mit insgesamt 1.923 Patienten unter Pramipexol und 1.354 Patienten unter Placebo, wurden Nebenwirkungen in beiden Gruppen häufig berichtet. 63 % der Patienten unter Pramipexol und 52 % der Patienten unter Placebo berichteten wenigstens eine Nebenwirkung.

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

Innerhalb der Systemorganklassen werden die Nebenwirkungen entsprechend ihrer Häufigkeit (erwartete Zahl der Patienten, bei denen die Reaktion eintritt) in folgenden Kategorien aufgelistet: Sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Die häufigsten Nebenwirkungen bei Patienten mit Morbus Parkinson

Die am häufigsten (≥ 5 %) berichteten Nebenwirkungen bei Patienten mit Morbus Parkinson, die unter Pramipexol häufiger auftraten als unter Placebo, 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

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Lungenentzündung		
Endokrine Erkrankungen			inadäquate ADH-Sekretion[1]		
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit, Halluzinationen, abnorme Träume, Verwirrtheitszustand, Verhaltensauffälligkeiten im Sinne von Impulskontrollstörungen und zwanghaftem Verhalten	zwanghaftes Einkaufen, pathologisches Spielen, Ruhelosigkeit, Hypersexualität, Wahnvorstellungen, Störungen der Libido, Paranoia, Delir, Essattacken[1], Hyperphagie[1],	Manie	
Erkrankungen des Nervensystems	Somnolenz, Schwindel, Dyskinesien	Kopfschmerzen	plötzliches Einschlafen, Amnesie, Hyperkinesie, Synkope		
Augenerkrankungen		Sehstörungen einschließlich Doppeltsehen, verschwommenes Sehen, verminderte Sehschärfe			
Herzerkrankungen			Herzversagen[1]		
Gefäßerkrankungen		Hypotonie			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Dyspnoe, Schluckauf		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Obstipation, Erbrechen			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			Überempfindlichkeit, Pruritus, Hautausschlag		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				spontane Peniserektion	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit, periphere Ödeme			Dopaminagonisten, Entzugssyndrom einschl. Apathie, Angst, Depression, Müdigkeit, Schwitzen und Schmerzen

Untersuchungen		Gewichtsabnahme einschl. verminder-tem Appetit	Gewichtszunahme		

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

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

Tabelle 2: Restless-Legs-Syndrom

Systemorganklasse	**Sehr häufig (≥ 1/10)**	**Häufig (≥ 1/100, < 1/10)**	**Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100)**	**Selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000)**	**Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Lungenentzündung[1]		
Endokrine Erkrankungen			inadäquate ADH-Sekretion[1]		
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit, abnorme Träume	Ruhelosigkeit, Verwirrtheitszustand, Halluzinationen, Störungen der Libido, Wahnvorstellungen[1], Hyperphagie[1], Paranoia[1], Manie[1], Delir[1], Verhaltensauffälligkeiten im Sinne von Impulskontrollstörungen und zwanghaftem Verhalten[1] (wie zwanghaftes Einkaufen, pathologisches Spielen, Hypersexualität, Essattacken)		
Erkrankungen des Nervensystems	Augmentation bei Restless-Legs-Syndrom	Kopfschmerzen, Schwindel, Somnolenz	plötzliches Einschlafen, Synkope, Dyskinesien, Amnesie[1], Hyperkinesie[1],		
Augenerkrankungen			Sehstörungen einschl. verminderte Sehschärfe, Doppeltsehen, verschwommenes Sehen		
Herzerkrankungen			Herzversagen[1]		
Gefäßerkrankungen			Hypotonie		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Dyspnoe, Schluckauf		

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Obstipation, Erbrechen			
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-gewebes			Überempfindlichkeit, Pruritus, Hautausschlag		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				spontane Peniserektion	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit	periphere Ödeme		Dopaminagonistenent-zugssyndrom einschl. Apathie, Angst, Depres-sion, Müdigkeit, Schwit-zen und Schmerzen
Untersuchungen			Gewichtsabnahme einschl. vermindertem Appetit, Gewichts-zunahme		

[1] Diese Nebenwirkung wurde nach der Markteinführung beobachtet. Mit 95 %iger Sicherheit ist die Häufigkeitskategorie nicht höher als gelegentlich, sondern kann niedriger sein.
Eine präzise Häufigkeitsschätzung ist nicht möglich, da diese Nebenwirkung nicht in einer Datenbank für klinische Studien bei 1.395 Patienten mit Restless-Legs-Syndrom, die mit Pramipexol behandelt wurden, auftrat.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

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

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

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

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung 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 allgemeine unterstützende Maßnahmen, zusammen mit Magenspülung, intravenöser Flüssigkeitsgabe, der Verabreichung von Aktivkohle und EKG-Überwachung, erforderlich sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiparkinsonmittel, Dopaminagonist
ATC-Code: N04BC05

Wirkmechanismus
Pramipexol ist ein Dopaminagonist, der mit hoher Selektivität und Spezifität an Dopaminrezeptoren der 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, Freisetzung und den Turnover des Dopamins hemmt.

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

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

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

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

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

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit beim Restless-Legs-Syndrom

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

Die mittlere Veränderung des Ausgangswertes der Restless-Legs-Syndrome Rating Scale (IRLS) sowie das Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I) waren primäre Wirksamkeitskriterien. Für beide primären Endpunkte wurden statistisch signifikante Unterschiede für die Pramipexol-Gruppen mit den Dosierungen 0,25 mg, 0,5 mg und 0,75 mg Pramipexol als Salz verglichen mit Plazebo beobachtet. Nach einer Behandlung von 12 Wochen kam es zu einer Verbesserung des Ausgangswertes des IRLS-Scores von 23,5 auf 14,1 Punkte für Plazebo und 23,4 auf 9,4 Punkte für Pramipexol (Dosisgruppen kombiniert).

Die angepasste mittlere Differenz betrug –4,3 Punkte (95 %-Konfidenzintervall: –6,4 bis –2,1 Punkte, p-Wert < 0,0001).
Die CGI-I-Response-Raten (verbessert, sehr stark verbessert) betrugen 51,2 % bzw. 72,0 % für Plazebo bzw. Pramipexol (20 % Differenz; 95 %-Konfidenzintervall: 8,1 % bis 31,8 %, p < 0,0005). Die Wirksamkeit wurde mit 0,088 mg der Base (0,125 mg der Salzform) pro Tag nach der ersten Behandlungswoche beobachtet.

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

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

Kinder und Jugendliche

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit beim Tourette-Syndrom

Die Wirksamkeit von Pramipexol (0,0625–0,5 mg/Tag) beim Tourette-Syndrom wurde bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren in einer 6-wöchigen doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studie mit flexibler Dosierung untersucht. Insgesamt 63 Patienten wurden randomisiert (43 Pramipexol, 20 Placebo). Der primäre Endpunkt war eine Änderung des TTS-Ausgangswertes (TTS = Total Tic Score; Tick Gesamtscore) der YGTSS (Yale Global Tic Severity Scale). Im Vergleich zu Placebo wurde für Pramipexol kein Unterschied beobachtet, weder bezüglich des primären Endpunktes noch für einen der sekundären Wirksamkeits-Endpunkte einschließlich des YGTSS-Gesamtscores, PGI-I (Patient Global Impression of Improvement), CGI-I (Clinical Global Impression of Improvement) oder CGI-S (Clinical Global Impression of Severety of Illness).

Unerwünschte Ereignisse, welche mindestens bei 5 % der Patienten in der Pramipexol-Gruppe auftraten und häufiger bei den mit Pramipexol behandelten Patienten als in der Placebo-Gruppe waren, waren: Kopfschmerzen (27,9 %, Placebo 25,0 %), Somnolenz (7,0 %, Placebo 5,0 %), Übelkeit (18,6 %, Placebo 10,0 %), Erbrechen (11,6 %, Placebo 0,0 %), Oberbauchschmerzen (7,0 %, Placebo 5,0 %), orthostatische Hypotonie (9,3 %, Placebo 5,0 %), Muskelschmerzen (9,3 %, Placebo 5,0 %), Schlafstörungen (7,0 %, Placebo 0,0 %), Dyspnoe (7,0 %, Placebo 0,0 %), und Infektion der oberen Atemwege (7,0 %, Placebo 5,0 %). Andere signifikante unerwünschte Ereignisse, welche bei Patienten, die Pramipexol erhielten, zum Abbruch der Einnahme der Studienmedikation führten, waren Verwirrtheitszustand, Sprechstörung und eine Verschlechterung der Beschwerden (siehe Abschnitt 4.2).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Verteilung

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

Biotransformation

Pramipexol wird beim Menschen nur in geringem Maße metabolisiert.

Elimination
Die renale Exkretion von unverändertem Pramipexol stellt den wesentlichsten Eliminationsweg dar. Etwa 90 % des ^{14}C-markierten Arzneimittels werden über die Nieren ausgeschieden, weniger als 2 % finden sich in den Fäzes. Die Gesamt-Clearance von Pramipexol liegt bei etwa 500 ml/min und die renale Clearance beträgt ca. 400 ml/min. Die Eliminationshalbwertszeit ($t_{½}$) variiert zwischen 8 Stunden bei jüngeren Patienten und 12 Stunden bei älteren Menschen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Povidon K30
Mikrokristalline Cellulose
Maisstärke
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
Hochdisperses Siliciumdioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Alu/Alu-Blisterpackungen

Pramipexol AbZ 0,18 mg Tabletten
Packungen mit 30 Tabletten
Packungen mit 100 Tabletten

Pramipexol AbZ 0,35 mg Tabletten
Packungen mit 30 Tabletten
Packungen mit 100 Tabletten

Pramipexol AbZ 0,7 mg Tabletten
Packungen mit 50 Tabletten
Packungen mit 100 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Ab**Z**-Pharma GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Pramipexol AbZ 0,18 mg Tabletten
70435.00.00

Pramipexol AbZ 0,35 mg Tabletten
70437.00.00

Pramipexol AbZ 0,7 mg Tabletten
70439.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 11. Mai 2010
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 7. März 2018

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

ZUSÄTZLICHE ANGABEN DER FIRMA ABZ-PHARMA GMBH ZUR BIOVERFÜGBARKEIT VON PRAMIPEXOL ABZ TABLETTEN

Für *Pramipexol AbZ 0,18 mg Tabletten* wurde im Jahr 2007 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 27 Probanden im Vergleich zum Referenzpräparat durchgeführt. Da Dosislinearität angenommen werden kann, sind die Ergebnisse dieser Studie auf alle anderen Stärken übertragbar.

Ergebnisse
Pharmakokinetische Parameter von Pramipexol nach Einmalgabe von 1 Tablette *Pramipexol AbZ 0,18 mg* bzw. Referenzpräparat (Sifrol® 0,18 mg Tabletten):

	Pramipexol AbZ 0,18 mg Tabletten (MW ± SD)	**Sifrol® 0,18 mg Tabletten** (MW ± SD)
C_{max} [ng/ml]	0,618 ± 0,129	0,611 ± 0,102
t_{max} [h]	1,67 ± 0,99	1,79 ± 0,92
$AUC_{0-\infty}$ [h x ng/ml]	8,528 ± 1,480	8,321 ± 1,432

C_{max} maximale Plasmakonzentration
t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration
$AUC_{0-\infty}$ Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve
MW Mittelwert
SD Standardabweichung

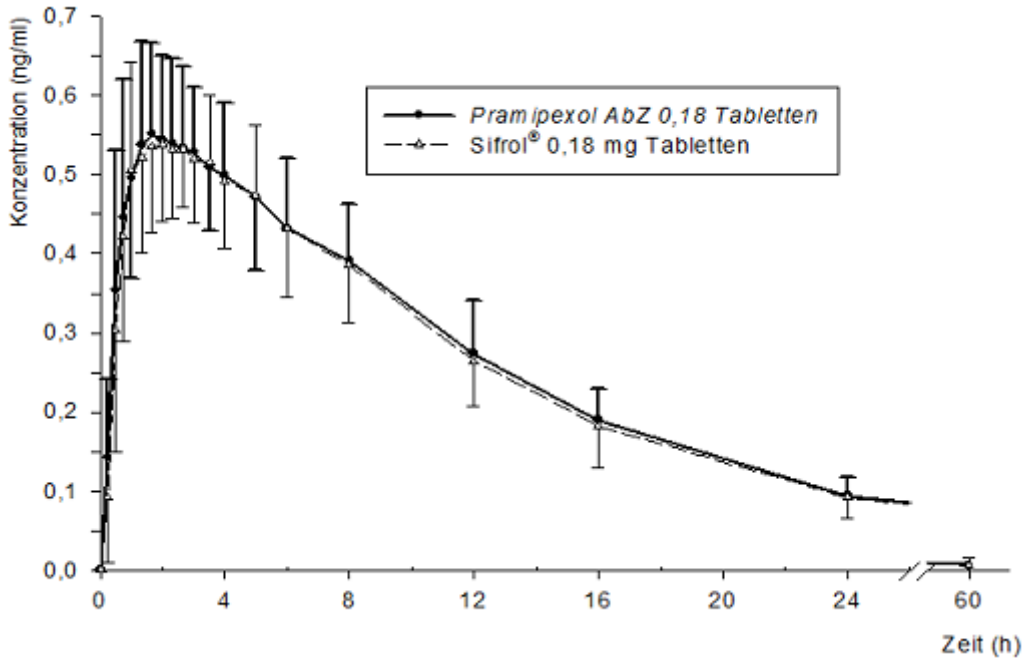


Abb.: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Pramipexol nach Einmalgabe von 1 Tablette *Pramipexol AbZ 0,18 mg* bzw. Referenzpräparat (Sifrol® 0,18 mg Tabletten).

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid
Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von *Pramipexol AbZ 0,18 mg Tabletten* im Vergleich zum Referenzpräparat (Sifrol® 0,18 mg Tabletten) beträgt 100,6 % für Pramipexol (berechnet aus den geometrischen Mittelwerten).
Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC, C_{max} und t_{max} dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.