

# Pramipexol TAD<sup>®</sup> 0,088 mg/- 0,18 mg/- 0,35 mg/- 0,7 mg/ - 1,1 mg Tabletten

<p><b>1. BEZEICHNUNG DES ARZNEI-MITTELS</b>          Pramipexol TAD<sup>®</sup> 0,088 mg Tabletten          Pramipexol TAD<sup>®</sup> 0,18 mg Tabletten          Pramipexol TAD<sup>®</sup> 0,35 mg Tabletten          Pramipexol TAD<sup>®</sup> 0,7 mg Tabletten          Pramipexol TAD<sup>®</sup> 1,1 mg Tabletten</p> <p><b>2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG</b>  <i>Pramipexol TAD<sup>®</sup> 0,088 mg Tabletten</i>          Jede Tablette enthält 0,088 mg Pramipexol-Base entsprechend 0,125 mg Pramipexoldihydrochlorid 1 H<sub>2</sub>O.</p> <p><i>Pramipexol TAD<sup>®</sup> 0,18 mg Tabletten</i>          Jede Tablette enthält 0,18 mg Pramipexol-Base entsprechend 0,25 mg Pramipexoldihydrochlorid 1 H<sub>2</sub>O.</p> <p><i>Pramipexol TAD<sup>®</sup> 0,35 mg Tabletten</i>          Jede Tablette enthält 0,35 mg Pramipexol-Base entsprechend 0,5 mg Pramipexoldihydrochlorid 1 H<sub>2</sub>O.</p> <p><i>Pramipexol TAD<sup>®</sup> 0,7 mg Tabletten</i>          Jede Tablette enthält 0,7 mg Pramipexol-Base entsprechend 1,0 mg Pramipexoldihydrochlorid 1 H<sub>2</sub>O).</p> <p><i>Pramipexol TAD<sup>®</sup> 1,1 mg Tabletten</i>          Jede Tablette enthält 1,1 mg Pramipexol-Base entsprechend 1,5 mg Pramipexoldihydrochlorid 1 H<sub>2</sub>O.</p> <p>Bitte beachten:          Die in der Literatur veröffentlichten Dosierungen von Pramipexol beziehen sich auf die Salzform.</p>	<p>Deshalb werden Dosierungen sowohl als Pramipexol-Base als auch als Pramipexol-Salz (in Klammern) angegeben.</p> <p>Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.</p> <p><b>3. DARREICHUNGSFORM</b>          Tablette</p> <p><i>Pramipexol TAD 0,088 mg Tabletten</i>          Weiß, rund, mit abgeschrägten Kanten und Prägung „P6“ auf einer Seite der Tablette.</p> <p><i>Pramipexol TAD 0,18 mg Tabletten</i>          Weiß, oval, mit abgeschrägten Kanten, beidseitiger Bruchkerbe, einseitiger Prägung „P7“ auf beiden Hälften der Tablette. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.</p> <p><i>Pramipexol TAD 0,35 mg Tabletten</i>          Weiß, oval, mit abgeschrägten Kanten, beidseitiger Bruchkerbe, einseitiger Prägung „P8“ auf beiden Hälften der Tablette. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.</p> <p><i>Pramipexol TAD 0,7 mg Tabletten</i>          Weiß, rund, mit abgeschrägten Kanten, beidseitiger Bruchkerbe, einseitiger Prägung „P9“ auf beiden Hälften der Tablette. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.</p> <p><i>Pramipexol TAD 1,1 mg Tabletten</i>          Weiß, rund, mit abgeschrägten Kanten, beidseitiger Bruchkerbe. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.</p>	<p><b>4. KLINISCHE ANGABEN</b>  <b>4.1 Anwendungsgebiete</b>          Pramipexol TAD 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).</p> <p>Pramipexol TAD 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).</p> <p><b>4.2 Dosierung und Art der Anwendung</b>  <b>Dosierung</b>  <u>Morbus Parkinson</u>          Die Tagesdosis wird, aufgeteilt in gleich große Dosen, 3 x täglich eingenommen.</p> <p><u>Anfangsbehandlung:</u>          Beginnend mit einer Initialdosis von 0,264 mg der Base (0,375 mg der Salzform) pro Tag sollte die Dosierung 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.</p>
--	--	---

Dosierungsschema für Pramipexol TAD

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 1,5 mg (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 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-Dosierung angestrebt wird. Es wird empfohlen, sowohl während der Initial- als auch während der Erhaltungsdosis mit Pramipexol TAD 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

# Pramipexol TAD<sup>®</sup> 0,088 mg/- 0,18 mg/- 0,35 mg/- 0,7 mg/ - 1,1 mg Tabletten

führen. Die Pramipexoldosis sollte schrittweise um 0,54 mg Pramipexolbase (0,75 mg der Salzform) pro Tag reduziert werden, bis zu einer Tagesdosis von 0,54 mg Pramipexolbase (0,75 mg der Salzform). Anschließend sollte die Dosis um 0,264 mg Pramipexolbase (0,375 mg der Salzform) pro Tag reduziert werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### Beeinträchtigte Nierenfunktion:

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

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

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 20 und 50 ml/min sollte die initiale Tagesdosis von Pramipexol TAD auf zwei getrennte Einnahmen zu je 0,088 mg der Base (0,125 mg der Salzform) aufgeteilt werden (0,176 mg der Base/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 TAD, 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 TAD entsprechend dem Abfall der Kreatinin-Clearance reduziert werden, d.h. bei einer Abnahme der Kreatinin-Clearance um 30 % sollte die Pramipexol TAD-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 absorbierten Wirkstoffes über die Nieren ausgeschieden werden. Der mögliche Einfluss einer Leberinsuffizienz auf die Pharmakokinetik von Pramipexol TAD wurde jedoch nicht untersucht.

#### Kinder und Jugendliche

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

#### Restless-Legs-Syndrom

Die empfohlene Initialdosis von Pramipexol TAD 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).

#### Dosierungsschema für Pramipexol TAD

Titrationstufe	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	0,5
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 TAD ohne schrittweise Reduktion der Dosis abgesetzt werden. In einer Placebo-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 TAD 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 absorbierten Wirkstoffes über die Nieren ausgeschieden werden.

#### Kinder und Jugendliche

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

#### 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 TAD einem Patienten mit Morbus Parkinson mit beeinträchtigter Nierenfunktion verschrieben, sollte die Dosierung entsprechend der Angaben in Punkt 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

# Pramipexol TAD® 0,088 mg/- 0,18 mg/- 0,35 mg/- 0,7 mg/ - 1,1 mg Tabletten

können.

## Dyskinesien

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

## Dystonie

Bei Patienten mit Parkinson-Krankheit wurden nach Einleitung der Therapie mit Pramipexol oder nach schrittweiser Erhöhung der Pramipexol-Dosis gelegentlich axiale Dystonie einschließlich Antecollis, Kamptokormie und Pleurothotonus (Pisa-Syndrom), berichtet. Obwohl Dystonie ein Symptom der Parkinson-Krankheit sein kann, besserten sich die Symptome bei diesen Patienten nach der Reduktion der Dosis oder nach Absetzen der Behandlung mit Pramipexol. Falls 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 Parkinson-Patienten. 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 TAD 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 Abschnitt 4.8).

## Impulskontrollstörungen

Die Patienten sollten regelmäßig im Hinblick auf die Entwicklung von Impulskontrollstörungen überwacht werden. Patienten und Betreuer sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass bei Patienten, die mit Dopaminagonisten, einschließlich Pramipexol TAD, behandelt werden, Verhaltensauffälligkeiten im Sinne von Impulskontrollstörungen auftreten können, darunter pathologisches Spielen, gesteigerte Li-

bido, Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder Einkaufen, Essattacken und zwanghaftes Essen. Eine Dosisreduktion oder ein schrittweises Absetzen sollten in Betracht gezogen werden, wenn solche Symptome auftreten.

## Dopaminerges Dysregulationssyndrom

Das dopaminerge Dysregulationssyndrom (DDS) ist eine Suchterkrankung, die zu übermäßiger Anwendung des Produkts führt. Es tritt bei einigen Patienten auf, die mit Dopaminagonisten wie Pramipexol behandelt werden. Vor Behandlungsbeginn sollten Patienten und Betreuer auf das Risiko hingewiesen werden, dass Patienten ein DDS entwickeln können.

## Manisches Verhalten und Delir

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

## Patienten mit psychotischen Störungen

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

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

## Augenärztliche Untersuchungen

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

## Schwere kardiovaskuläre Erkrankung

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

## Malignes neuroleptisches Syndrom

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

## Dopaminagonistenentzugssyndrom (dopamine agonist withdrawal syndrome, DAWS)

Zum Absetzen der Behandlung bei Patienten mit Morbus Parkinson sollte Pramipexol schrittweise reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2). 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, die stark sein können. Patienten sollten vor dem schrittweisen Absetzen des Dopaminagonisten darauf aufmerksam gemacht werden und danach regelmäßig überwacht werden. Bei anhaltenden Symptomen kann es erforderlich sein, die Pramipexol-Dosierung vorübergehend zu erhöhen (siehe Abschnitt 4.8).

## Augmentation

Literaturberichten zufolge kann die Behandlung des Restless-Legs Syndroms mit dopaminergen Arzneimitteln 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 Phänomen der Augmentation wurde in einer kontrollierten klinischen Studie über 26 Wochen gesondert untersucht. Eine Augmentation wurde bei 11,8 % der Patienten der Pramipexol-Gruppe (N = 152) und bei 9,4 % der Patienten der Placebo-Gruppe (N = 149) beobachtet. Die Kaplan-Meier-Analyse der Zeit bis zum Auftreten einer Augmentation zeigte zwischen der Pramipexol- und der Placebo-Gruppe keinen signifikanten Unterschied.

## **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

# Pramipexol TAD® 0,088 mg/- 0,18 mg/- 0,35 mg/- 0,7 mg/ - 1,1 mg Tabletten

<p>von Pramipexol um annähernd 34 %, wahrscheinlich durch Hemmung des kationischen sekretorischen Transportsystems der renalen Tubuli. Deshalb können Arzneimittel, die die aktive renale Tubulussekretion hemmen oder auf diesem Wege ausgeschlossen 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 Pramipexoldosis sollte in Betracht gezogen werden, wenn diese Arzneimittel zusammen mit Pramipexol TAD verabreicht werden.</p> <p><b>Kombination mit Levodopa</b> Bei kombinierter Gabe von Pramipexol TAD und Levodopa wird empfohlen, während einer Dosiserhöhung von Pramipexol TAD die Levodopa-Dosis zu verringern und die Dosierung anderer Antiparkinson-Therapeutika konstant zu halten.</p> <p>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).</p> <p><b>Antipsychotische Arzneimittel</b> Die gleichzeitige Gabe von antipsychotischen Arzneimitteln und Pramipexol sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4), z.B. wenn antagonistische Effekte erwartet werden können.</p> <p><b>4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit</b> <b>Schwangerschaft</b> 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 TAD 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</p>	<p>den Fetus.</p> <p><b>Stillzeit</b> 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.</p> <p>Da keine Daten von klinischen Studien am Menschen vorliegen, sollte Pramipexol TAD während der Stillzeit nicht eingenommen werden. Ist eine Anwendung unvermeidbar, sollte abgestellt werden.</p> <p><b>Fertilität</b> 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.</p> <p><b>4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen</b> Pramipexol TAD kann einen großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.</p> <p>Halluzinationen oder Müdigkeit können auftreten.</p> <p>Patienten, die mit Pramipexol TAD 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 Ein-</p>	<p>schlafereignisse und Schläfrigkeit nicht mehr auftreten (siehe auch Abschnitte 4.4, 4.5 und 4.8).</p> <p><b>4.8 Nebenwirkungen</b> Basierend auf der Analyse von gepoolten, Plazebo-kontrollierten Studien mit insgesamt 1923 Patienten unter Pramipexol TAD und 1354 Patienten unter Plazebo, wurden Nebenwirkungen in beiden Gruppen häufig berichtet. 63 % der Patienten unter Pramipexol TAD und 52 % der Patienten unter Plazebo berichteten wenigstens eine Nebenwirkung.</p> <p>Die Mehrheit der Nebenwirkungen beginnen üblicherweise bald nach Therapiebeginn und die meisten neigen dazu, sich bei fortgesetzter Therapie zurückzubilden.</p> <p>Innerhalb der Systemorganklassen wurden 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 bis &lt; 1/100) Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis &lt; 1/100) Selten (≥ 1/10.000 bis &lt; 1/1.000) Sehr selten (&lt; 1/10.000) Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)</p> <p><b>Die häufigsten Nebenwirkungen bei Patienten mit Morbus Parkinson</b> Die am häufigsten (≥ 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 TAD zu schnell erfolgt.</p>
--	---	--

Tabelle 1: Morbus Parkinson

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Lungenentzündung		
Endokrine Erkrankungen			inadäquate ADH-Sekretion <sup>1</sup>		
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit Halluzinationen	zwanghaftes Einkaufen pathologisches Spielen	Manie	

**Pramipexol TAD® 0,088 mg/- 0,18 mg/- 0,35 mg/- 0,7 mg/  
- 1,1 mg Tabletten**

		abnorme Träume Verwirrtheits- zustand  Verhaltensauffällig- keiten im Sinne von Impulskontroll- störungen und zwanghaftem Verhal- ten	(Spielsucht) Ruhelosigkeit Hypersexualität Wahnvorstellungen Störungen der Libido Wahn Delir Essattacken <sup>1</sup> Hyperphagie <sup>1</sup>		
Erkrankungen des Nervensystems	Somno- lenz Schwin- del Dyski- nesien	Kopfschmerzen	plötzliches Einschlafen Amnesie Hyperkinesie Synkope		
Augenerkran- kungen		Sehstörungen ein- schließlich Doppelt- sehen verschwommenes Sehen verminderte Seh- schärfe			
Herzerkrankungen			Herzversagen <sup>1</sup>		
Gefäßerkrankungen		Hypotonie			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Me- diastinums			Dyspnoe Schluckauf		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Obstipation Erbrechen			
Erkrankungen der Haut und des Unter- hautzellgewebes			Überempfindlich- keitsreaktionen Pruritus Hautausschlag		
Allgemeine Erkrän- kungen und Be- schwerden am Verab- reichungsort		Müdigkeit periphere Ödeme			Dopaminagonisten- entzugssyndrom ein- schließlich Apathie, Angst, Depression, Müdigkeit, Schwit- zen und Schmerzen
Untersuchungen		Gewichtsabnahme einschließlich ver- mindertem Appetit	Gewichtszunahme		

<sup>1</sup>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 2762 Patienten mit Morbus Parkinson, die mit Pramipexol behandelt wurden, auftrat.

Die häufigsten Nebenwirkungen bei Patienten mit Restless-Legs-Syndrom

Die am häufigsten ( $\geq 5\%$ ) berichteten Nebenwirkungen bei Patienten Restless-Legs-Syndrom unter Pramipexol-Behandlung verglichen mit Plazebo waren Übelkeit, Kopfschmerzen, Schwindel und Müdigkeit. Übelkeit und Müdigkeit wurden bei 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 ( $\geq 1/10$ )	Häufig ( $\geq 1/100$ bis <1/10)	Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ bis < 1/100)	Nicht bekannt
Infektionen und para- sitäre Erkrankungen			Lungenentzündung <sup>1</sup>	
Endokrine Erkrän- kungen			inadäquate ADH-Sekretion <sup>1</sup>	
Psychiatrische Er-		Schlaflosigkeit	Ruhelosigkeit	

# Pramipexol TAD® 0,088 mg/- 0,18 mg/- 0,35 mg/- 0,7 mg/ - 1,1 mg Tabletten

krankungen		abnorme Träume	Verwirrheitszustand Halluzinationen Störungen der Libido Wahnvorstellungen <sup>1</sup> Hyperphagie <sup>1</sup> Wahn <sup>1</sup> Manie <sup>1</sup> Delir <sup>1</sup> Verhaltensauffälligkeiten im Sinne von Impulskontrollstörungen und zwanghaftem Verhalten <sup>1</sup> (wie zwanghaftes Einkaufen, pathologisches Spielen, Hypersexualität, Essattacken)	
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen Schwindel Somnolenz	plötzliches Einschlafen Synkope Dyskinesien Amnesie <sup>1</sup> Hyperkinesie <sup>1</sup>	
Augenerkrankungen			Sehstörungen einschließlich verminderte Sehschärfe Doppeltsehen verschwommenes Sehen	
Herzerkrankungen			Herzversagen <sup>1</sup>	
Gefäßerkrankungen			Hypotonie	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Dyspnoe Schluckauf	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Obstipation Erbrechen		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Überempfindlichkeitsreaktionen Pruritus Hautausschlag	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs-ort		Müdigkeit	periphere Ödeme	Dopaminagonistenentzugssyndrom einschließlich Apathie, Angst, Depression, Müdigkeit, Schwitzen und Schmerzen
Untersuchungen			Gewichtsabnahme einschließlich vermindertem Appetit Gewichtszunahme	

<sup>1</sup>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 1395 Patienten mit Restless-Legs-Syndrom, die mit Pramipexol behandelt wurden, auftrat.

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### 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 zwanghaftes Essen können bei Patienten auftreten, die mit Dopaminagonisten, einschließlich Pramipexol TAD, behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).

In einer retrospektiven Querschnitts- und Fallkontrollstudie mit 3090 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, Essat-

tacken und zwanghaftes sexuelles Verhalten (Hypersexualität). Mögliche unabhängige Risikofaktoren für Impulskontrollstörungen umfassten die Behandlung mit dopaminergen Substanzen - insbesondere in höheren Dosierungen, niedrigeres Lebensalter ( $\leq 65$  Jahre), Unverheiratetsein und eine selbst-berichtete Familienanamnese bezüglich pathologischen Glückspielverhaltens.

#### Dopaminagonistenentzugssyndrom

Bei der schrittweisen Reduzierung oder beim Absetzen von Dopaminagonisten wie Pramipexol können nicht-motorische Nebenwirkungen auftreten. Zu den Symptomen gehören Apathie, Angst, Depression,

# Pramipexol TAD<sup>®</sup> 0,088 mg/- 0,18 mg/- 0,35 mg/- 0,7 mg/ - 1,1 mg Tabletten

<p>Müdigkeit, Schwitzen und Schmerzen (siehe Abschnitt 4.4).</p>	<p>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.</p>	<p>lungsphase 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.</p>
<p><b>Herzversagen</b> 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 Risiko-verhältnis 1,86; 95 % - Konfidenzintervall: 1,21 bis 2,85).</p>	<p>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.</p>	<p><b><u>Klinische Wirksamkeit und Sicherheit beim Restless-Legs-Syndrom</u></b> Die Wirksamkeit von Pramipexol wurde in vier Plazebo-kontrollierten klinischen Studien bei ca. 1.000 Patienten mit mäßigem bis sehr schwerem idiopathischen Restless-Legs-Syndrom untersucht.</p>
<p><b><u>Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen</u></b> 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.</p>	<p><b><u>Pharmakodynamische Wirkungen</u></b> 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.</p>	<p>Die mittlere Veränderung des Ausgangswertes der Restless-Legs-Syndrom 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 &lt; 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 &lt; 0,0005). Die Wirksamkeit wurde mit 0,088 mg der Base (0,125 mg der Salzform) pro Tag nach der ersten Behandlungswoche beobachtet.</p>
<p><b>4.9 Überdosierung</b> 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 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.</p>	<p><b><u>Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Morbus Parkinson</u></b> Pramipexol lindert die Anzeichen und Symptome des idiopathischen Morbus Parkinson. Plazebo-kontrollierte klinische Studien umfassten ca. 1800 Patienten (Stadium I -V nach Hoehn und Yahr), die mit Pramipexol behandelt wurden. Von diesen waren ca. 1000 im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium, erhielten eine begleitende Levodopa-Therapie und litten an motorischen Störungen.  In den kontrollierten klinischen Studien blieb die Wirksamkeit im Frühstadium und im fortgeschrittenen Stadium des Morbus Parkinson von Pramipexol ca. 6 Monate erhalten. In offenen Langzeitstudien, die mehr als 3 Jahre andauerten, gab es keine Anzeichen einer abnehmenden Wirksamkeit.</p>	<p>In einer Plazebo-kontrollierten, 3-wöchigen polysomnographischen Studie reduzierte Pramipexol TAD die Anzahl der periodischen Beinbewegungen während der Zeit im Bett signifikant.</p>
<p><b>5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN</b> <b>5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften</b> Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiparkinsonmittel, Dopaminagonist, ATC-Code: N04BC05</p>	<p>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 der UPDRS-Skala). Die Gesamthäufigkeit von Halluzinationen und Somnolenz war während der Einstel-</p>	<p>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-Response-Raten (deutlich gebessert, sehr deutlich gebessert) waren 50,3 % (80/159) für Plazebo beziehungsweise 68,5 % für Pramipexol (111/162), (p = 0,001). Dies entspricht ei-</p>
<p><b><u>Wirkmechanismus</u></b> Pramipexol ist ein Dopaminagonist, der mit hoher Selektivität und Spezifität an Dopaminrezeptoren der D2-Subfamilie, hier bevorzugt an die D<sub>3</sub>-Rezeptoren, bindet. Pramipexol besitzt eine volle intrinsische Wirksamkeit.</p>		

# Pramipexol TAD<sup>®</sup> 0,088 mg/- 0,18 mg/- 0,35 mg/- 0,7 mg/ - 1,1 mg Tabletten

<p>ner NNT (number needed to treat) von 6 Patienten (95 %-Konfidenzintervall: 3,5 bis 13,4).</p>	<p>lischen Blutdrucks und der Herzfrequenz wurden beim Minischwein beobachtet. Eine Tendenz zur Blutdruck senkenden Wirkung wurde beim Affen festgestellt.</p>	<p><b>6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung</b> Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.</p>
<p><u>Kinder und Jugendliche</u> 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).</p>	<p>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.</p>	<p><b>7. INHABER DER ZULASSUNG</b> TAD Pharma GmbH Heinz-Lohmann-Straße 5 27472 Cuxhaven  Tel.: (04721) 606-0 Fax: (04721) 606-333 E-Mail: info@tad.de</p>
<p><b>5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften</b> <u>Resorption</u> Nach oraler Applikation wird Pramipexol rasch und vollständig resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit ist &gt; 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.</p>	<p>Eine Verzögerung der sexuellen Entwicklung (z.B. Vorhautablösung, vaginale Durchgängigkeit) wurde bei Ratten beobachtet. Die Bedeutung dieser Befunde für den Menschen ist nicht bekannt.</p>	<p><b>8. ZULASSUNGSNUMMER(N)</b> 82234.00.00 82235.00.00 82237.00.00 82236.00.00 82238.00.00</p>
<p><u>Verteilung</u> Beim Menschen ist die Proteinbindung von Pramipexol sehr gering (&lt; 20 %). Das Verteilungsvolumen ist groß (400 l). Bei Ratten wurde eine hohe Wirkstoffkonzentration im Gehirn festgestellt (ca. das 8fache der Plasmakonzentration).</p>	<p>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.</p>	<p><b>9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG</b> Datum der Erteilung der Zulassung: 22. Dezember 2010 Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 02. Juli 2018</p>
<p><u>Biotransformation</u> Pramipexol wird beim Menschen nur in geringem Maße metabolisiert.</p>	<p><b>6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN</b></p>	<p><b>10. Stand der Information</b> 07.2018</p>
<p><u>Elimination</u> Die renale Exkretion von unverändertem Pramipexol stellt den wesentlichsten Eliminationsweg dar. Etwa 90 % des <sup>14</sup>C-markierten Arzneimittels werden über die Nieren ausgeschieden, weniger als 2 % finden sich in den Fäzes. Die Gesamtclearance von Pramipexol liegt bei etwa 500 ml/min und die renale Clearance beträgt ca. 400 ml/min. Die Eliminationshalbwertszeit (t<sub>1/2</sub>) variiert zwischen 8 Stunden bei jüngeren Patienten und 12 Stunden bei älteren Menschen.</p>	<p><b>6.1 Liste der sonstigen Bestandteile</b> Mannitol (Ph. Eur.) Maisstärke Vorverkleisterte Stärke (Mais) Povidon (K25) Hochdisperses Siliciumdioxid Magnesiumstearat (Ph. Eur.)</p>	<p><b>11. VERSCHREIBUNGSSTATUTS / APOTHEKENPFLICHT</b> Verschreibungspflichtig</p>
<p><b>5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit</b> 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.</p>	<p><b>6.2 Inkompatibilitäten</b> Nicht zutreffend.</p>	<p>Zentrale Anforderung an:  Rote Liste Service GmbH <input type="text" value="Fachinfo-Service"/>  Mainzer Landstraße 55 60329 Frankfurt</p>
<p>Eine Abnahme des diastolischen und systo-</p>	<p><b>6.3 Dauer der Haltbarkeit</b> 24 Monate.</p>	
	<p><b>6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung</b> In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.</p>	
	<p><b>6.5 Art und Inhalt des Behältnisses</b> Blisterpackung (Al/Al-Folie): 20, 30, 60, 90, 100 oder 200 Tabletten.</p>	