1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pramipexol Mylan 0,26 mg Retardtabletten
Pramipexol Mylan 0,52 mg Retardtabletten
Pramipexol Mylan 1,05 mg Retardtabletten
Pramipexol Mylan 1,57 mg Retardtabletten
Pramipexol Mylan 2,1 mg Retardtabletten
Pramipexol Mylan 2,62 mg Retardtabletten
Pramipexol Mylan 3,15 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Pramipexol Mylan 0,26 mg Retardtabletten
Jede Retardtablette enthält 0,375 mg Pramipexoldihydrochlorid 1 H_2O entsprechend 0,26 mg Pramipexol.

Pramipexol Mylan 0,52 mg Retardtabletten
Jede Retardtablette enthält 0,75 mg Pramipexoldihydrochlorid 1 H_2O entsprechend 0,52 mg Pramipexol.

Pramipexol Mylan 1,05 mg Retardtabletten
Jede Retardtablette enthält 1,5 mg Pramipexoldihydrochlorid 1 H_2O entsprechend 1,05 mg Pramipexol.

Pramipexol Mylan 1,57 mg Retardtabletten
Jede Tablette enthält 2,25 mg Pramipexoldihydrochlorid 1 H_2O entsprechend 1,57 mg Pramipexol.

Pramipexol Mylan 2,1 mg Retardtabletten
Jede Retardtablette enthält 3 mg Pramipexoldihydrochlorid 1 H_2O entsprechend 2,1 mg Pramipexol.

Pramipexol Mylan 2,62 mg Retardtabletten
Jede Retardtablette enthält 3,75 mg Pramipexoldihydrochlorid 1 H_2O entsprechend 2,62 mg Pramipexol.

Pramipexol Mylan 3,15 mg Retardtabletten
Jede Retardtablette enthält 4,5 mg Pramipexoldihydrochlorid 1 H_2O entsprechend 3,15 mg Pramipexol.

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

Retardtablette

Pramipexol Mylan 0,26 mg Retardtabletten	Weiße bis cremefarbene, runde Tabletten mit abgeschrägten Kanten mit einem Durchmesser von etwa 8,9 mm und einer Dicke von 3,6 mm, mit der Prägung „PP1“ auf der einen und „M“ auf der anderen Seite der Tablette.
Pramipexol Mylan 0,52 mg Retardtabletten	Weiße bis cremefarbene, runde Tabletten mit abgeschrägten Kanten mit einem Durchmesser von etwa 9,9 mm und einer Dicke von 4,0 mm, mit der Prägung „PP2“ auf der einen und „M“ auf der anderen Seite der Tablette.
Pramipexol Mylan 1,05 mg Retardtabletten	Weiße bis cremefarbene, ovale, bikonvexe Tabletten mit Abmessungen von ca. 13,9 mm x 6,7 mm x 4,85 mm, mit der Prägung „PP3“ auf der einen und „M“ auf der anderen Seite der Tablette.
Pramipexol Mylan 1,57 mg Retardtabletten	Weiße bis cremefarbene, ovale, bikonvexe Tabletten mit Abmessungen von ca. 14,9 mm x 6,9 mm x 5,15 mm, mit der Prägung „PP4“ auf der einen und „M“ auf der anderen Seite der Tablette.
Pramipexol Mylan 2,1 mg Retardtabletten	Weiße bis cremefarbene, ovale, bikonvexe Tabletten mit Abmessungen von ca. 14,9 mm x 6,9 mm x 5,35 mm, mit der Prägung „PP5“ auf der einen und „M“ auf der anderen Seite der Tablette.
Pramipexol Mylan 2,62 mg Retardtabletten	Weiße bis cremefarbene, ovale, bikonvexe Tabletten mit Abmessungen von ca. 16,1 mm x 7,9 mm x 4,85 mm, mit der Prägung „PP6“ auf der einen und „M“ auf der anderen Seite der Tablette.
Pramipexol Mylan 3,15 mg Retardtabletten	Weiße bis cremefarbene, ovale, bikonvexe Tabletten mit Abmessungen von ca. 16,1 mm x 7,9 mm x 5,35 mm, mit der Prägung „PP7“ auf der einen und „M“ auf der anderen Seite der Tablette.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Pramipexol Mylan 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 fortgeschrit-

tenen 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).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Pramipexol Mylan Retardtabletten sind eine Pramipexol-Formulierung zur 1 x täglichen Einnahme.

Anfangsbehandlung
Beginnend mit einer Initialdosis von 0,26 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.

Dosierungsschema für Pramipexol Mylan Retardtabletten		
Woche	Tagesgesamtdosis (mg Base)	Tagesgesamtdosis (mg Salz)
1	0,26	0,375
2	0,52	0,75
3	1,05	1,5

Ist eine weitere Dosissteigerung erforderlich, sollte die Tagesdosis in wöchentlichen Abständen um 0,52 mg der Base (0,75 mg der Salzform) bis zu einer Höchstdosis von 3,15 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 1,05 mg der Base (1,5 mg der Salzform) überschreitet (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten, die bereits Pramipexol Tabletten mit unverzögerter Wirkstofffreisetzung einnehmen, können über Nacht auf die Pramipexol Retardtabletten mit der gleichen Tagesdosis umgestellt werden. Nach der Umstellung auf die Pramipexol Mylan Retardtabletten kann die Dosis entsprechend dem therapeutischen Ansprechen des Patienten angepasst werden (siehe Abschnitt 5.1).

Dauerbehandlung
Die individuelle Pramipexol-Dosis sollte zwischen 0,26 mg der Base (0,375 mg der Salzform) und maximal 3,15 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 1,05 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 1,05 mg der Base (1,5 mg der Salzform) pro Tag behandelt. Bei fortgeschrittenem Morbus Parkinson kann eine Pramipexol-Dosis von mehr als 1,05 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 Mylan die Levodopa-Dosis in Abhängigkeit von der Reaktion des einzelnen Patienten zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.5).

Versäumte Dosis
Wenn die Einnahme einer Dosis vergessen wurde, sollten Pramipexol Mylan Retardtabletten innerhalb von 12 Stunden nach der normalerweise vorgesehenen Zeit eingenommen werden. Nach 12 Stunden sollte die versäumte Dosis ausgelassen werden und die nächste Dosis sollte am Folgetag zu der nächsten vorgesehenen Zeit eingenommen werden.

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 0,52 mg Pramipexol-Base (0,75 mg der Salzform) pro Tag reduziert werden, bis zu einer Tagesdosis von 0,52 mg Pramipexol-Base (0,75 mg der Salzform). Anschließend sollte die Dosis um 0,26 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 30 und 50 ml/min sollte die Behandlung mit einer Pramipexol Mylan 0,26 mg Retardtablette jeden zweiten Tag begonnen werden. Vorsicht ist geboten und therapeutisches Ansprechen sowie Verträglichkeit sollten sorgfältig bewertet werden, bevor die Dosis nach einer Woche auf eine tägliche Einnahme erhöht wird. Wenn eine weitere Dosissteigerung notwendig ist, sollen die Dosen in wöchentlichen Abständen um 0,26 mg Pramipexol-Base bis zu einer maximalen Tagesdosis von 1,57 mg Pramipexol-Base (2,25 mg der Salzform) erhöht werden.
Die Behandlung von Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min mit Pramipexol Retardtabletten wird nicht empfohlen, da keine Daten für diese Patientengruppe vorliegen. Die Anwendung von Pramipexol Tabletten mit unverzögerterWirkstofffreisetzung sollte in Betracht gezogen werden.

Wenn die Nierenfunktion während der Dauertherapie abnimmt, sollte den oben angegebenen Empfehlungen gefolgt 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 und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es gibt im Anwendungsgebiet Morbus Parkinson keinen relevanten Nutzen von Pramipexol Retardtabletten bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Die Tabletten sollen als Ganzes mit Wasser eingenommen werden und dürfen nicht gekaut, geteilt oder zerbrochen werden. Die Tabletten können zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden und sollen jeden Tag etwa zur gleichen Zeit 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 Mylan 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 Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen während der Behandlung mit Pramipexol Mylan 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 Mylan 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 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 behandelt werden, Verhaltensauffälligkeiten im Sinne von Impulskontrollstörungen auftreten können, darunter pathologisches Spielen, gesteigerte Libido, Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder Einkaufen, Essattacken und zwanghaftes Essen. Eine Dosisreduktion oder ein schrittweises Absetzen sollten in Betracht gezogen werden, wenn solche Symptome auftreten.

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

Patienten mit psychotischen Störungen
Patienten mit psychotischen Störungen sollten mit Dopaminagonisten nur behandelt werden, wenn der mögliche Nutzen die Risiken überwiegt. Die gleichzeitige Gabe von antipsychotischen Arzneimitteln und Pramipexol sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

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

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

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

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.

Tablettenteile im Stuhl
Einige Patienten haben Tablettenteile im Stuhl beobachtet, die wie ganze Pramipexol Retardtabletten aussehen können. Wenn Patienten eine solche Beobachtung melden, sollte der Arzt das Ansprechen des Patienten auf die Therapie neu beurteilen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

Die Auswirkung auf Schwangerschaft und Stillzeit wurde beim Menschen nicht untersucht.

Schwangerschaft
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 Mylan sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, die Therapie ist unbedingt erforderlich, d. h. der mögliche Nutzen rechtfertigt das potenzielle Risiko für den Fetus.

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 von klinischen Studien am Menschen vorliegen, sollte Pramipexol Mylan während der Stillzeit nicht eingenommen werden. Ist eine Anwendung unvermeidbar, sollte abgestillt werden.

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

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

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

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

Halluzinationen oder Müdigkeit können auftreten.

Patienten, die mit Pramipexol behandelt werden und über Somnolenz und/oder plötzliches Einschlafen berichten, müssen angewiesen werden, kein Fahrzeug 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

Basierend auf der Analyse von gepoolten, Placebo-kontrollierten Studien mit insgesamt 1.778 Patienten mit Morbus Parkinson unter Pramipexol und 1.297 Patienten unter Placebo, wurden Nebenwirkungen in beiden Gruppen häufig berichtet. 67 % der Patienten unter Pramipexol und 54 % der Patienten unter Placebo berichteten wenigstens eine Nebenwirkung.

Die Mehrheit der Nebenwirkungen beginnen üblicherweise bald nach Therapiebeginn und die meisten neigen dazu, sich bei fortgesetzter Therapie zurückzubilden.
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 < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100); selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Die am häufigsten (≥ 5 %) berichteten Nebenwirkungen bei Patienten mit Morbus Parkinson unter Pramipexol, verglichen mit 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.

Systemorgan-klasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Nicht bekannt
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 (Spielsucht). Ruhelosigkeit. Hypersexualität. Wahnvorstellungen. Störungen der Libido. Wahn. 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.			

Systemorgan-klasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Nicht bekannt
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 Unterhautzellgewebes			Überempfindlichkeitsreaktionen. Pruritus. Hautausschlag.		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				Spontane Peniserektion.	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit. Periphere Ödeme.			Dopaminagonisten entzugssyndrom einschließlich Apathie, Angst, Depression, Müdigkeit, Schwitzen und Schmerzen.
Untersuchungen		Gewichtsabnahme einschließlich vermindertem 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.

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 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 kontinuierli-

che 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: https://www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Klinische Erfahrungen mit massiver Überdosierung liegen nicht vor. Zu erwarten sind Nebenwirkungen, die mit dem pharmakodynamischen Profil von Dopaminagonisten zusammenhängen, wie Übelkeit, Erbrechen, Hyperkinesie, Halluzinationen, Agitation und Hypotonie. Ein Antidot zur Behandlung einer Überdosierung von Dopaminagonisten ist nicht bekannt. Treten Symptome einer 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: Nervensystem. Antiparkinsonmittel, Dopaminrezeptoragonisten, ATC-Code: N04BC05.

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

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

Pharmakodynamische Wirkungen
Untersuchungen an Probanden zeigten eine dosisabhängige Verringerung der Prolaktinkonzentration. In einer klinischen Studie an Probanden, in der Pramipexol Retardtabletten schneller als empfohlen (alle 3 Tage) bis auf 3,15 mg Pramipexol-Base (4,5 mg der Salzform) pro Tag 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
Bei Patienten lindert Pramipexol Anzeichen und Symptome des idiopathischen Morbus Parkinson. In Placebo-kontrollierten klinischen Studien wurden etwa 1.800 Patienten (Stadien I-V nach Hoehn und Yahr) mit Pramipexol behandelt. 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.

Die Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von Pramipexol Retardtabletten bei der Behandlung von Morbus Parkinson erfolgte im Rahmen eines multinationalen Arzneimittel-Entwicklungsprogramms, bestehend aus drei randomisierten, kontrollierten Studien. Zwei dieser Studien wurden mit Patienten mit Morbus Parkinson im Frühstadium und eine Studie mit Patienten mit Morbus Parkinson im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium durchgeführt.

In einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie mit insgesamt 539 Patienten mit Morbus Parkinson im Frühstadium wurde nach einer Behandlungsdauer von 18 Wochen eine Überlegenheit von Pramipexol Retardtabletten gegenüber Placebo sowohl in Bezug auf die primären (UPDRS-Score Teil II + III) als auch auf die wesentlichen sekundären (CGI-I- und PGI-I-Response-Raten) Wirksamkeitsendpunkte nachgewiesen. Die Fortdauer der Wirksamkeit wurde bei 33 Wochen lang behandelten Patienten nachgewiesen. Pramipexol Retardtabletten waren den unverzögert freisetzenden Pramipexol-Tabletten, gemessen am UPDRS-Score Teil II + III nach der 33. Woche, nicht unterlegen.

In einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie mit insgesamt 517 Patienten mit Morbus Parkinson im fortgeschrittenen Stadium, die eine Levodopa-Begleitmedikation erhielten, wurde nach 18-wöchiger Behandlung eine Überlegenheit von Pramipexol Retardtabletten gegenüber Placebo in Bezug auf die beiden primären (UPDRS-Score Teil II + III) sowie die sekundären (Off-Zeit) Wirksamkeits-Endpunkte nachgewiesen.

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit bei einer Umstellung über Nacht von Pramipexol Tabletten mit unverzögerter Wirkstofffreisetzung auf Pramipexol Retardtabletten bei gleicher Tagesdosierung wurde in einer doppelblinden klinischen Studie mit Patienten mit Morbus Parkinson im Frühstadium beurteilt.

Die Wirksamkeit blieb bei 87 von 103 Patienten, die auf Pramipexol Retardtabletten umgestellt wurden, erhalten. Von diesen 87 Patienten veränderten 82,8 % ihre Dosierung nicht, 13,8 % erhöhten und 3,4 % verringerten ihre Dosis. Bei der Hälfte der 16 Patienten, die nicht das Kriterium der anhaltenden Wirksamkeit, gemessen anhand des UPDRS-Score Teil II + III, erfüllten, wurde die Veränderung gegenüber den Ausgangswerten zu Studienbeginn als klinisch nicht relevant eingeschätzt.

Lediglich ein Patient, der auf Pramipexol Retardtabletten umgestellt wurde, hatte eine arzneimittelbezogene unerwünschte Wirkung, die zum Absetzen führte.

Kinder und Jugendliche
Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für das Referenzarzneimittel, das Pramipexol enthält, 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).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Nach oraler Einnahme wird Pramipexol vollständig resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit ist > 90 %.

In einer Phase-I-Studie, in der Pramipexol als Tabletten und als Retardtabletten im Nüchternzustand untersucht wurde, waren die minimalen und die maximalen Plasmakonzentrationen (C_{min}, C_{max}) sowie die Exposition (AUC) der gleichen täglichen Dosis von Pramipexol Retardtabletten (1 x täglich) und Pramipexol Tabletten mit unverzögerter Wirkstofffreisetzung (3 x täglich) äquivalent.

Die 1 x tägliche Einnahme von Pramipexol Retardtabletten verursacht über einen Zeitraum von 24 Stunden weniger häufig Fluktuationen der Pramipexol-Plasmakonzentration als die 3 x tägliche Einnahme der unverzögert freisetzenden Pramipexol-Tabletten.

Maximale Plasmakonzentrationen treten etwa 6 Stunden nach Einnahme von Pramipexol Retardtabletten (1 x täglich) auf. Der Gleichgewichtszustand (steady state of exposure) wird spätestens nach 5 Tagen durchgehender Dosierung erreicht.
Eine gleichzeitige Nahrungsaufnahme hat in der Regel keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Pramipexol. Die Einnahme einer sehr fettreichen Mahlzeit verursachte bei Probanden eine Erhöhung der maximalen Konzentration (C_{max}) von etwa 24 % nach der Einnahme einer Einzeldosis und von etwa 20 % nach wiederholter Anwendung, sowie eine zeitliche Verzögerung von ca. 2 Stunden bis zur Erreichung der maximalen Konzentration. Die Gesamtexposition (AUC) wurde durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst. Die Erhöhung der maximalen Konzentration (C_{max}) wird nicht als klinisch relevant eingestuft. In den Phase-III-Studien, die die Sicherheit und Wirksamkeit von Pramipexol Retardtabletten belegten, wurden die Patienten angewiesen, die Studienmedikation unabhängig von den Mahlzeiten einzunehmen.

Obwohl das Körpergewicht keinen Einfluss auf die AUC hat, zeigte es dennoch Auswirkungen auf das Verteilungsvolumen und damit die maximale Konzentration (C_{max}). Ein um 30 kg vermindertes Körpergewicht führt zu einer Erhöhung von C_{max} um 45 %. In den Phase-III-Studien bei Patienten mit Morbus Parkinson wurde jedoch kein klinisch relevanter Einfluss des Körpergewichts auf die therapeutische Wirkung und die Verträglichkeit von Pramipexol Retardtabletten gefunden.

Pramipexol verfügt über eine lineare Kinetik und die Plasmaspiegel weisen nur geringe interindividuelle Schwankungen auf.

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

Biotransformation
Pramipexol wird beim Menschen nur in geringem Maße metabolisiert.

Elimination
Die renale Exkretion von unverändertem Pramipexol stellt den wesentlichsten Eliminationsweg dar. Etwa 90 % des ^{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. Wegen der Auswahl der Tierart 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

Hypromellose
Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OPA/Al/PVC//Al-Blisterpackungen mit 7, 10, 30, 90 und 100 Retardtabletten.

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

Mylan Germany GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

Mitvertrieb:
Viatris Healthcare GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

8. ZULASSUNGSNUMMER

98871.00.00
98872.00.00
98873.00.00
98874.00.00
98875.00.00
98876.00.00
98877.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 22. August 2018
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 07. Juni 2023

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig