Pramipexol Bluefish 0,18 mg Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Pramipexol Bluefish 0,18 mg Tabletten enthalten 0,18 mg Pramipexol-Base (als 0,25 mg Pramipexol-dihydrochloridmonohydrat).

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.

Stärke (mg Base)	***Aussehen***
0,18	Weiße, längliche nicht überzogene Tabletten mit einer Größe von 9 mm x 4,5 mm und Bruchkerbe
0,35	Weiße, runde, nicht überzogene Tabletten mit einem Durchmesser von 9,5 mm und Bruchkerbe. Die Tabletten tragen auf einer Seite auf beiden Hälften die Prägung „PM" und auf der anderen Seite keine Prägung.
0,7	Weiße, runde, nicht überzogene Tabletten mit einem Durchmesser von 9,5 mm und Bruchkerbe. Die Tabletten tragen auf einer Seite auf beiden Hälften die Prägung „PA" und auf der anderen Seite keine Prägung.

Die Tabletten können in gleiche Hälften geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Morbus Parkinson

Die Tagesdosis wird, aufgeteilt in drei gleiche Dosen, 3x 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 Tage 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 Bluefish				
Woche	***Dosis (mg Base)***	***Tagesgesamttagesdosis (mg Base)***	***Dosis (mg Salzes)***	***Tagesgesamttagesdosis (mg Salze)***
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	1,50

Ist eine weitere Dosissteigerung erforderlich, sollte die Tagesdosis in wöchentlichen Abständen um 0,54 mg der Base (0,75 mg der Salzform) bis eine 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 bei Dosen über 1,5 mg/Tag erhöht ist (siehe Abschnitt 4.8).

Dauerbehandlung:

Die individuelle Pramipexol-Dosis sollte im Bereich von 0,264 mg der Base (0,375 mg der Salzform) bis maximal 3,3 mg der Base (4,5 mg der Salzform) pro Tag liegen. In drei klinischen Hauptstudien, wurde während der Dosiserhöhung ab einer Tagesdosis von 1,1 mg der Base (1,5 mg der Salzform) eine Wirkung beobachtet. Weitere Dosisanpassungen sollten auf der Basis des klinischen Ansprechens und dem Auftreten Nebenwirkungen erfolgen. In klinischen Studien wurden etwa 5% der Patienten mit Dosen unter 1,1 mg (1,5 mg der Salzform) behandelt. Bei fortgeschrittenem Morbus Parkinson können bei Patienten, bei denen eine Reduktion der Levodopa-Therapie beabsichtigt ist, Pramipexol-Dosen über 1,1 mg der Base (1,5 mg des Salzes) pro Tag nützlich sein. Es wird empfohlen, die Levodopa-Dosis sowohl während der Initial- als auch während der Erhaltungstherapie mit Pramipexol Bluefish in Abhängigkeit von der Reaktion des einzelnen Patienten zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.5).

Abbruch der Behandlung:

Ein abruptes Absetzen einer dopaminergen Behandlung kann zu einem malignen neuroleptischen Syndrom führen. Die Pramipexol-Dosis sollte schrittweise um 0,54 mg der Base (0,75 mg der Salzform) pro Tag redu-

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

Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion:

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

Bei Patienten mit einer Creatinin-Clearance über 50 ml/min ist keine Reduktion der Tagesdosis oder der Einnahmefrequenz erforderlich.

Bei Patienten mit einer Creatinin-Clearance zwischen 20 und 50 ml/min sollte die initiale Tagesdosis von Pramipexol Bluefish in zwei geteilten Dosen verabreicht werden, beginnend mit 0,088 mg der Base (0,125 mg des Salzes) zweimal täglich (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 Creatinin-Clearance unter 20 ml/min sollte die Tagesdosis von Pramipexol Bluefish als Einzeldosis verabreicht werden, beginnend mit 0,088 mg der Base (0,125 mg der Salzform) pro Tag. Eine maximale Tagesdosis von 1,1 mg Pramipexol-Base (1,5 mg der Salzform) darf nicht überschritten werden.

Wenn es während der Erhaltungstherapie zu einer Abnahme der Nierenfunktion kommt, so sollte die Tagesdosis von Pramipexol Bluefish um den gleichen Prozentsatz verringert werden, um den die Creatinin-Clearance abgenommen hat, d.h., bei einer Abnahme der Creatinin-Clearance um 30%, sollte die Tagesdosis von Pramipexol Bluefish um 30% verringert werden. Bei einer Creatinin-Clearance zwischen 20 und 50 ml/min kann die Tagesdosis in zwei Teildosen und bei einer Creatinin-Clearance unter 20 ml/min als tägliche Einmaldosis verabreicht werden.

Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion

Bei Patienten mit Leberinsuffizienz ist wahrscheinlich keine Dosisanpassung erforderlich, da etwa 90% des resorbierten Wirkstoffs über die Nieren ausgeschieden werden. Allerdings wurde der potentielle Einfluss einer Leberinsuffizienz auf die Pharmakokinetik von Pramipexol Bluefish nicht untersucht.

Kindern und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Pramipexol bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht nachgewiesen. Es gibt bei Morbus Parkinson keinen relevanten Nutzen von Pramipexol bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Werden Pramipexol Bluefish Tabletten einem Patienten mit Morbus Parkinson mit eingeschränkter Nierenfunktion verschrieben, sollte die Dosierung entsprechend den Angaben in Abschnitt 4.2 reduziert werden.

Halluzinationen

Halluzinationen sind bekannte Nebenwirkungen einer Behandlung mit Dopamin-Agonisten und Levodopa. Die Patienten sind darüber zu informieren, dass (meist visuelle) Halluzinationen auftreten können.

Dyskinesie

Beim fortgeschrittenen Morbus Parkinson können unter der Kombinationstherapie mit Levodopa während der Initialbehandlung mit Pramipexol Bluefish Dyskinesien auftreten. Wenn Sie auftreten, sollte die Levodopa-Dosis reduziert werden.

Plötzliches Einschlafen und Somnolenz

Pramipexol Bluefish wird mit Somnolenz und plötzlichem Einschlafen in Verbindung gebracht, insbesondere bei Patienten mit Morbus Parkinson. Gelegentlich wurde plötzliches Einschlafen, während Alltagsaktivitäten beschrieben, die in einigen Fällen ohne Wahrnehmung und ohne Warnzeichen auftraten. Die Patienten müssen darüber informiert sein und sind anzuweisen, während der Behandlung mit Pramipexol Bluefish beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen vorsichtig zu sein. Patienten, bei denen es zu Somnolenz und/oder Episoden plötzlichen Einschlafens gekommen ist, dürfen sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs setzen und keine Maschinen bedienen. Darüberhinaus 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 sind regelmäßig auf die Entwicklung von Impulskontrollstörungen zu überwachen. Patienten und deren Betreuer sind darauf hinzuweisen, dass bei Patienten unter Therapie mit Dopamin-Agonisten einschließlich <Produkt> verhaltensbezogene Symptome von Impulskontrollstörungen einschließlich Spielsucht, Libidosteigerung, Hypersexualität, Kaufsucht, Fressattacken und zwanghaften Essstörungen auftreten können. Wenn sich solche Symptome entwickeln ist eine Dosisreduktion/ein schrittweises Absetzen in Betracht zu ziehen.

Manie und Delirium

Patienten sollten regelmäßig auf die Entwicklung von Manie und Delirium überwacht werden. Patienten und Pflegepersonal sollten sich bewusst darüber sein, dass Manie und Delirium bei Patienten, die mit Pramipexol

behandelt werden auftreten können. Eine Reduzierung der Dosis/schrittweises Absetzen sollte in Betracht gezogen werden, wenn sich solche Symptome entwickeln.

Patienten mit psychotischen Erkrankungen

Patienten mit psychotischen Erkrankungen sollten nur mit Dopamin-Agonisten behandelt werden, wenn der mögliche Nutzen die Risiken überwiegt.

Die gleichzeitige Verabreichung von Antipsychotika mit Pramipexol sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Augenärztliche Kontrolle

In regelmäßigen Abständen oder bei Auftreten von Sehstörungen werden augenärztliche Kontrollen empfohlen.

Schwere kardiovaskuläre Erkrankungen

Im Falle einer schweren kardiovaskulären Erkrankung ist Vorsicht geboten. Wegen des allgemeinen Risikos für eine orthostatische Hypotonie im Zusammenhang mit einer dopaminergen Therapie wird empfohlen, insbesondere zu Beginn der Behandlung den Blutdruck zu überwachen.

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).

Augmentation

Berichte aus der Literatur weisen darauf hin, dass die Behandlung einer anderen Indikation mit dopaminergen Arzneimitteln zu einer Augmentation führen kann. Augmentation bedeutet einen früheren abendlichen oder sogar am Nachmittag auftretenden Beginn der Symptome, eine Verstärkung der Symptome und eine 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 Plazebo-Gruppe (N = 149) beobachtet. Die Kaplan-Meier-Analyse der Zeit bis zum Auftreten einer Augmentation zeigte zwischen der Pramipexol- und der Plazebo-Gruppe keinen signifikanten Unterschied.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Plasmaproteinbindung

Pramipexol ist in sehr geringem Maße an Plasmaproteine gebunden (<20%) und wird im Menschen nur geringfügig metabolisiert. Aus diesem Grund sind Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, die die Plasmaproteinbindung oder die Elimination über eine Biotransformation beeinflussen, unwahrscheinlich. Da Anticholinergika hautptsächlich 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/Kompetitoren der aktiven renalen Elimination

Cimetidin reduziert die renale Clearance von Pramipexol um etwa 34%, wahrscheinlich durch Hemmung des kationischen sekretorischen Transportsystems der renalen Tubuli. Aus diesem Grund können Arzneimittel, die diese aktiven renale Tubulussekretion hemmen oder auf diesem Wege ausgeschieden werden, wie Cimetidin, Amantadin, Mexiletin, Zidovudin, Cisplatin, Chinin und Procainamid, die mit Pramipexol interagieren, zu einer reduzierten Clearance von Pramipexol führen. Bei gleichzeitiger Verabreichung dieser Arzneimittel mit Pramipexol Bluefish sollte eine Dosisreduktion von Pramipexol in Betracht gezogen werden.

Kombination mit Levodopa

Bei Verabreichung von Pramipexol Bluefish in Kombination mit Levodopa wird empfohlen, während einer Dosiserhöhung von Pramipexol Bluefish die Levodopa-Dosis zu verringern und die Dosierung anderer Antiparkinson-Therapeutika konstant zu halten.

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

Antipsychotika

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

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Auswirkungen auf Schwangerschaft und Stillzeit wurden beim Menschen nicht untersucht. Pramipexol war bei Ratten und Kaninchen nicht teratogen, bei Ratten aber in maternotoxischen Dosen embryotoxisch (siehe Abschnitt 5.3). Pramipexol Bluefish darf während der Schwangerschaft nicht verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich, d.h. wenn der mögliche Nutzen das potentielle Risiko für den Feten rechtfertigt.

Stillzeit

Da die Behandlung mit Pramipexol Bluefish beim Menschen die Prolactin-Sekretion inhibiert, ist eine Hemmung der Laktation zu erwarten. Die Ausscheidung von Pramipexol Bluefish in die Muttermilch wurde an Frauen nicht untersucht. Bei Ratten waren die Konzentrationen der Wirkstoff-bezogenen Radioaktivität in der Milch höher als im Plasma.

Da keine Daten von klinischen Studien am Menschen vorliegen, sollte Pramipexol Bluefish in der Stillzeit

nicht verabreicht werden. Ist die Anwendung jedoch unverzichtbar, 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 Bluefish kann großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

Halluzinationen oder Somnolenz können auftreten.

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

4.8 Nebenwirkungen

Bekannte Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen können unter Anwendung von Pramipexol Bluefish auftreten: ungewöhnliche Trauminhalte, Amnesie, Verhaltensauffälligkeiten im Sinne von Impulskontrollstörungen und zwanghaftem Verhalten, wie z.B. Essattacken, zwanghaftes Einkaufen, Hypersexualität und pathologisches Spielen; Herzversagen, Verwirrtheit, Obstipation, Wahnvorstellungen, Schwindel, Dyskinesien, Dyspnoe, Müdigkeit, Halluzinationen, Kopfschmerzen, Schluckauf, Hyperkinesie, Hyperphagie, Hypotonie, inadäquate ADH-Sekretion, Insomnie , Libidostörungen, Übelkeit, Paranoia, periphere Ödeme, Pneumonie, Pruritus und Hautausschlag sowie andere Überempfindlichkeitsreaktionen, Ruhelosigkeit, Somnolenz, plötzliches Einschlafen, Synkope, Sehstörungen einschließlich Doppeltsehen, verschwommenen Sehens und verminderter Sehschärfe, Erbrechen, Gewichtsabnahme einschließlich verminderter Appetit, Gewichtszunahme.

Basierend auf der Analyse von gepoolten, Plazebo-kontrollierten klinischen Studien mit insgesamt 1.923 Patienten unter Pramipexol und 1.354 unter Placebo, wurden in beiden Gruppen häufig Nebenwirkungen genannt. Bei 63% der mit Pramipexol Bluefish und 52% der mit Placebo behandelten Patienten wurde mindestens eine Nebenwirkung angegeben.

Die Tabellen 1 und 2 zeigen die Häufigkeiten von Nebenwirkungen in Placebo-kontrollierten klinischen Studien bei Morbus Parkinson und einer anderen Indikation. Die in den Tabellen aufgeführten Nebenwirkungen sind diejenigen Ereignisse, die bei 0,1% oder mehr der mit Pramipexol behandelten Patienten auftraten und bei mit Pramipexol behandelten Patienten signifikant häufiger beschrieben wurden als unter Placebo, oder aber Ereignisse, die als klinisch relevant betrachtet wurden. Die meisten Nebenwirkungen waren leicht bis mittelschwer ausgeprägt und die Nebenwirkungen traten in der Regel früh im Behandlungsverlauf auf und klangen in den meisten Fällen auch unter fortgesetzter Behandlung ab.

Die Nebenwirkungen werden innerhalb der Systemorganklassen nach ihrer Häufigkeit (Anzahl der Patienten, bei denen die Nebenwirkung erwartet wird) angegeben, wobei die folgenden Kategorien zugrunde gelegt werden:

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)

Die häufigsten Nebenwirkungen bei Patienten mit Morbus Parkinson

Die am häufigsten (≥5%) berichteten Nebenwirkungen bei Patienten mit Morbus Parkinson unter Pramipexol, die unter der Behandlung mit Pramipexol Bluefish häufiger waren als unter Placebo, waren Übelkeit, Dyskinesien, Hypotonie, Schwindel, Somnolenz, Insomnie, Obstipation, Halluzinationen, Kopfschmerzen und Müdigkeit. Die Inzidenz einer Somnolenz ist bei Tagesdosen über 1,5 mg Pramipexol als Salz erhöht (siehe Abschnitt 4.2). Eine häufige Nebenwirkung bei Kombination mit Levodopa war Dyskinesie. Zu Beginn der Behandlung kann es zu einer Hypotonie kommen, insbesondere, wenn die Dosistitration von Pramipexol Bluefish zu schnell erfolgt.

Tabelle 1: Morbus Parkinson

Systemorganklasse	***Nebenwirkung***
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Gelegentlich	Pneumonie
Endokrine Erkrankungen	inadäquate ADH –Sekretion[1]
Gelegentlich	
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	Abnorme Träume, Verhaltensauffälligkeiten im Sinne von Impulskontrollstörungen

	und zwanghaftem Verhalten, Verwirrtheitszustand, Halluzinationen, Insomnie, Ruhelosigkeit
Gelegentlich	Essattacken[1], Zwanghaftes Einkaufen, Wahnvorstellungen, Hyperphagie[1] Hypersexualität, Libidostörungen, Paranoia, pathologisches Spielen, Ruhelosigkeit, Delir
Selten	Manie
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Schwindel, Dyskinesien, Somnolenz
Häufig	Kopfschmerzen
Gelegentlich	Amnesie, Hyperkinesie, plötzliche Schlafattacken, Synkope
Augenerkrankungen	
Häufig	Sehstörungen einschließlich Doppeltsehen, verschwommenen Sehens und verminderte Sehschärfe
Herzerkrankungen	
Gelegentlich	Herzversagen[1]
Gefäßerkrankungen	
Häufig	Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Gelegentlich	Dyspnoe, Schluckauf
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Übelkeit
Häufig	Obstipation, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gelegentlich	Überempfindlichkeitsreaktionen, Pruritus, Hautausschlag
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Müdigkeit, periphere Ödeme
Untersuchungen	
Häufig	Gewichtsabnahme einschließlich vermindertem Appetit
Gelegentlich	Gewichtszunahme

[1] Diese Nebenwirkung wurde nach der Markteinführung beobachtet. Mit 95%iger Sicherheit ist die Häufigkeitskategorie nicht höher als gelegentlich, sondern kann niedriger sein. Eine präzise Häufigkeitsschätzung ist nicht möglich, da diese Nebenwirkung nicht in einer Datenbank für klinische Studien bei 2762 Patienten mit Morbus Parkinson, die mit Pramipexol behandelt wurden, auftrat.

Die häufigsten Nebenwirkungen bei Patienten mit einer anderen Indikation

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

Tabelle 2: Andere Indikation

Systemorganklasse	***Nebenwirkung***
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	

Gelegentlich	Pneumonie[1]
Endokrine Erkrankungen	
Gelegentlich	inadäquate ADH –Sekretion[1]
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	Abnorme Träume, Insomnie
Gelegentlich	Verhaltensauffälligkeiten im Sinne von Impulskontrollstörungen und zwanghaftem Verhalten wie z.B. Essattacken, zwanghaftes Einkaufen, Hypersexualität und pathologisches Spielen[1], Verwirrtheitszustand Wahnvorstellungen[1], Halluzinationen, Hyperphagie[1], Libidostörungen, Paranoia[1], Ruhelosigkeit, Manie[1], Delir[1]
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Schwindel, Kopfschmerzen, Somnolenz
Gelegentlich	Amnesie[1], Dyskinesie, Hyperkinesie[1], plötzliches Einschlafen, Synkope
Augenerkrankungen	
Gelegentlich	Sehstörungen einschließlich Doppeltsehen, verschwommenen Sehens und verminderte Sehschärfe
Herzerkrankungen	
Gelegentlich	Herzversagen[1]
Gefäßerkrankungen	
Gelegentlich	Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Gelegentlich	Dyspnoe, Schluckauf
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Übelkeit
Häufig	Obstipation, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gelegentlich	Überempfindlichkeitsreaktionen, Pruritus, Hautausschlag
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Müdigkeit
Gelegentlich	Periphere Ödeme
Untersuchungen	
Gelegentlich	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 1395 Patienten mit Restless-Legs-Syndrom, die mit Pramipexol behandelt wurden, auftrat.

Somnolenz

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

Libidostörungen

Pramipexol Bluefish kann gelegentlich mit Libidostörungen verbunden sein (Zunahme oder Abnahme)

Impulskontrollstörungen

Bei Patienten, die mit Dopamin-Agonisten einschließlich Pramipexol Bluefish behandelt wurden, können Spielsucht, Libidosteigerung, Hypersexualität, Kaufsucht, Fressattacken und zwanghaften Essstörungen auftreten. (Siehe Abschnitt 4.4 “Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).
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 oder nicht dopaminergen Substanzen Anzeichen einer Impulskontrollstörung festgestellt. Beobachtet wurden pathologisches Spielen, zwanghaftes Einkaufen, Essattacken, und zwanghaftes Sexualverhalten (Hypersexualität). Mögliche unabhängige Risikofaktoren für Impulskontrollstörungen beinhalten Behandlungen mit dopaminergen Substanzen, insbesondere in höheren Dosierungen, niedrigeres Lebensalter (≤ 65 Jahre), nicht verheiratet sowie eine selbst berichtete Familienanamnese bezüglich pathologischen Glückspielverhaltens.

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 von Nebenwirkungen

Die Meldung von vermuteten Nebenwirkungen nach der Zulassung des Arzneimittels ist wichtig. Es ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen/Risiko–Verhältnisses des Arzneimittels. Vertreter der Gesundheitsberufe werden gebeten, jede vermutete Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG)
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/.

4.9 Überdosierung

Klinische Erfahrungen mit massiver Überdosierung liegen nicht vor. Zu erwarten sind Nebenwirkungen, die mit dem pharmakodynamischen Profil eines Dopaminagonisten zusammenhängen, wie Übelkeit, Erbrechen, Hyperkinesien, Halluzinationen, Agitation und Hypotonie. Ein Antidot zur Behandlung einer Überdosierung mit einem Dopaminagonisten ist nicht bekannt. Treten Symptome einer zentralnervösen Stimulation auf, so kann die Verabreichnung eines Neuroleptikums indiziert sein. Zur Behandlung einer 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, Dopaminagonisten.
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 volle intrinsische Aktivität.
Pramipexol verringert die motorischen Störungen des Parkinsonismus, durch Stimulierung der Dopaminrezeptoren im Corpus striatum. Tierexperimentelle Untersuchungen haben gezeigt, dass Pramipexol die Synthese, Freigabe und Turnover von Dopamin hemmt.

Pharmakodynamische Wirkung

Bei gesunden menschlichen Probanden wurde eine dosisabhängige Abnahme von Prolactin beobachtet. 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 bei Patienten die Symptome eines idiopathischen Morbus Parkinson. Plazebo-kontrollierte klinische Studien umfassten ca. 1.800 Patienten der Hoehn-und-Yahr-Stadien I-IV, die mit Pramipexol behandelt wurden. Etwa 1000 dieser Patienten befanden sich in fortgeschritteneren Stadien, erhielten eine begleitende Levodopa-Therapie und litten an motorischen Komplikationen.
In kontrollierten klinischen Studien blieb die Wirksamkeit von Pramipexol im Frühstadium und im fortgeschrittenen Stadium des Morbus Parkinson etwa sechs Monate erhalten. In offenen Langzeitsstudien, die mehr als drei Jahren 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 gegen die stärkere Verbesserung der motorischen Funktion unter Levodopa (bezogen auf die

mittleren Änderung auf dem UPDRS-Score) abzuwägen. Die Gesamthäufigkeit von Halluzinationen und Somnolenz war während der Einstellungsphase mit Pramipexol im Allgemeinen höher, während der Dauerbehandlung gab es jedoch keinen signifikanten Unterschied. Diese Punkte sollten bei Beginn einer Pramipexol-Therapie 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 Altersklassenbei Morbus Parkinson gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resoprtion

Pramipexol wird nach oraler Verabreichung schnell und vollständig resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit liegt über 90% und die maximalen Plasmakonzentrationen werden nach 1 bis 3 Stunden erreicht. Bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme verringert sich zwar die Pramipexol-Resorption, die Gesamtresorption bleibt jedoch gleich. Pramipexol zeigt eine lineare Kinetik und bei Patienten eine geringe interindividuelle Variabilität der Plasmakonzentrationen.

Verteilung

Beim Menschen ist die Proteinbindung von Pramipexol sehr gering (<20%) und das Verteilungsvolumen groß (400 l). Bei der Ratte wurden hohe Konzentrationen im Hirngewebe beobachtet (etwa das 8-fache der Plasmakonzentration).

Biotransformation

Pramipexol wird beim Menschen nur in geringem Maße metabolisiert.

Elimination

Die renale Exkretion von unverändertem Pramipexol stellt den wesentlichen Eliminationsweg dar. Etwa 90% einer ^{14}C-markierten Dosis werden über die Nieren ausgeschieden und weniger als 2% finden sich im Fäzes. Die Gesamt-Clearance von Pramipexol beträgt etwa 500 ml/min und die renale Clearance beträgt etwa 400 ml/min. Die Eliminationshalbwertzeit (t½) variiert zwischen 8 Stunden bei jüngeren Patienten und 12 Stunden bei älteren Patienten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe von Pramipexol zeigten dass Pramipexol, vorwiegend auf das ZNS und die weiblichen Fortpflanzungorgane eine funktionale Wirkung ausübt, die wahrscheinlich auf einer überhöhten pharmakodynamischen Wirkung von Pramipexol beruhten.

Beim Minischwein wurde eine Reduktion des diastolischen und systolischen Blutdrucks und der Herzfrequenz und beim Affen eine tendenziell hypotensive Wirkung beobachtet.

Die potentiellen Wirkungen von Pramipexol auf die Fortpflanzungsfähigkeit wurden bei Ratten und Kaninchen untersucht. Pramipexol war bei Ratten und Kaninchen nicht teratogen, bei Ratten jedoch in für das Muttertier toxischen Dosen embryotoxisch. Angesichts der Wahl der Tierspezies und der limierten untersuchten Parameter wurden die Nebenwirkungen von Pramipexol auf Trächtigkeit und männliche Fertilität nicht vollständig aufgeklärt.

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 war nicht genotoxisch. In einer Kanzerogenitätsstudie entwickelten männliche Ratten Hyperplasien und Adenome der Leydig-Zellen, was mit dem proalktinhemmenden Effekt von Pramipexol erklärt werden kann. Der Befund ist beim Menschen nicht klinisch relevant. Die gleiche Studie zeigte außerdem, dass Pramipexol bei einer Doiserung von 2 mg/kg und darüber (der Salzform) bei Albino-Ratten mit einer Retinadegeneration assoziert war. Letzteres wurde weder bei pigmentierten Ratten noch in einer 2-jährigen Kanzerogenitätsstudie an Albino-Mäusen oder an irgendeiner anderen untersuchten Spezies feststellbar.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol
Maisstärke
hochdisperses Siliciumdioxid
Povidon (K-29/32)
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium-Blisterpackungen, 30 oder 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

Bluefish Pharmaceuticals AB
Gävlegatan 22
11330 Stockholm
Schweden

8. Zulassungsnummer

1–29303

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

24. Juni 2010

10. Stand der Information

Mai 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.