Pramipexol Sandoz 1,57 mg Retardtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Retardtablette enthält 2,25 mg Pramipexoldihydrochlorid 1 H_2O, entsprechend 1,57 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 Sandoz 0,26 mg Retardtablette:

Die Tabletten haben einen Durchmesser von 9 mm und sind weiß oder nahezu weiß, zylindrisch, flach, mit abgeschrägten Kanten und mit der Prägung „026“ auf einer Seite.

Pramipexol Sandoz 0,52 mg Retardtablette:

Die Tabletten haben einen Durchmesser von 10 mm und sind weiß oder nahezu weiß, zylindrisch, bikonvex und mit der Prägung „052“ auf einer Seite.

Pramipexol Sandoz 1,05 mg Retardtablette:

Die Tabletten haben einen Durchmesser von 10 mm und sind weiß oder nahezu weiß, zylindrisch, bikonvex und mit der Prägung „105“ auf einer Seite.

Pramipexol Sandoz 1,57 mg Retardtablette:

Die Tabletten haben einen Durchmesser von 10 mm und sind weiß oder nahezu weiß, zylindrisch, bikonvex und mit der Prägung „157“ auf einer Seite.

Pramipexol Sandoz 2,1 mg Retardtablette:

Die Tabletten haben einen Durchmesser von 10 mm und sind weiß oder nahezu weiß, zylindrisch, bikonvex und mit der Prägung „210“ auf einer Seite.

Pramipexol Sandoz 2,62 mg Retardtablette:

Die Tabletten haben einen Durchmesser von 10 mm und sind weiß oder nahezu weiß, zylindrisch, bikonvex und mit der Prägung „262“ auf einer Seite.

Pramipexol Sandoz 3,15 mg Retardtablette:

Die Tabletten haben einen Durchmesser von 11 mm und sind weiß oder nahezu weiß, zylindrisch, flach, mit abgeschrägten Kanten und mit der Prägung „315“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Pramipexol Sandoz 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 (so genannte end-of-dose- oder on-off-Phänomene).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Pramipexol Sandoz Retardtabletten sind eine Pramipexol-Formulierung zur 1-mal 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 Sandoz 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 Sandoz Tabletten einnehmen, können über Nacht auf die Pramipexol Sandoz Retardtabletten mit der gleichen Tagesdosis umgestellt werden. Nach der

Umstellung auf die Pramipexol Sandoz 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 Sandoz 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 Sandoz 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 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).

Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion

Die Ausscheidung von Pramipexol ist von der Nierenfunktion abhängig. Es 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 Sandoz 0,26 mg Retardtablette jeden 2. Tag begonnen werden. Vorsicht ist geboten und therapeutisches Ansprechen sowie Verträglichkeit sollten sorgfältig bewertet werden, bevor die Dosis nach 1 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 Sandoz Retardtabletten wird nicht empfohlen, da keine Daten für diese Patientengruppe vorliegen. Die Anwendung von Pramipexol Sandoz Tabletten sollte in Betracht gezogen werden.

Wenn die Nierenfunktion während der Dauertherapie abnimmt, sollte den oben angegebenen Empfehlungen gefolgt werden.

Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Die Tabletten sollen als Ganzes mit Wasser eingenommen werden und dürfen nicht gekaut, geteilt oder zerkleinert 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 Sandoz 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 Sandoz Dyskinesien vorkommen. Wenn sie auftreten, sollte die Levodopa-Dosis reduziert werden.
Plötzliches Einschlafen und Somnolenz
Pramipexol wird mit übermäßiger Schläfrigkeit (Somnolenz) und plötzlichem Einschlafen in Verbindung gebracht, insbesondere bei Patienten mit Morbus Parkinson. Plötzliches Einschlafen während Alltagsaktivitäten, manchmal ohne Wahrnehmung von Warnzeichen, wurde gelegentlich berichtet. Patienten müssen darüber informiert sein und unterrichtet werden, beim Führen von Kraftfahrzeugen oder Bedienen von Maschinen während der Behandlung mit Pramipexol Sandoz 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 absehen. Darüber hinaus ist eine Dosisreduktion oder eine Beendigung der Therapie zu erwägen. Wegen möglicher additiver Effekte wird zu erhöhter Vorsicht geraten, wenn Patienten andere sedierende Arzneimittel oder Alkohol in Kombination mit Pramipexol einnehmen (siehe Abschnitte 4.5, 4.7 und 4.8).
Impulskontrollstörungen
Die Patienten sollten regelmäßig hinsichtlich der Entwicklung von Impulskontrollstörungen überwacht werden. Patienten und Betreuer sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass bei Patienten, die mit Dopaminagonisten, einschließlich Pramipexol Sandoz, behandelt werden, Verhaltensauffälligkeiten im Sinne von Impulskontrollstörungen auftreten können, einschließlich pathologischer Spielsucht, Libidosteigerung, Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder Einkaufen, Essattacken und Esszwang. Wenn sich solche Symptome entwickeln, sollte eine Dosisreduktion bzw. eine ausschleichende Behandlung in Erwägung gezogen werden.
Manisches Verhalten und Delir
Die Patienten sollten regelmäßig im Hinblick auf die Entwicklung von Manie und Delir überwacht werden. Patienten und Betreuer sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass bei Patienten, die mit Pramipexol behandelt werden, Manie und Delir auftreten können. Eine Dosisreduktion oder ein schrittweises Absetzen sollte in Betracht gezogen werden, wenn solche Symptome auftreten.
Patienten mit psychotischen Störungen
Patienten mit psychotischen Störungen sollten mit Dopaminagonisten nur behandelt werden, wenn der mögliche Nutzen die Risiken überwiegt. Die gleichzeitige Gabe von antipsychotischen Arzneimitteln und Pramipexol sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).
Augenärztliche Untersuchungen
Augenärztliche Untersuchungen werden in regelmäßigen Abständen empfohlen oder wenn Sehstörungen auftreten.
Schwere kardiovaskuläre Erkrankung
Im Falle einer schweren kardiovaskulären Erkrankung ist Vorsicht geboten. Wegen des allgemeinen Risikos eines lagebedingten Blutdruckabfalls bei dopaminerger Therapie ist es empfehlenswert, den Blutdruck besonders am Anfang der Therapie zu kontrollieren.
Malignes neuroleptisches Syndrom
Symptome, die auf ein malignes neuroleptisches Syndrom hinweisen, sind im Zusammenhang mit dem plötzlichen Absetzen einer dopaminergen Therapie berichtet worden (siehe Abschnitt 4.2).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Plasmaproteinbindung
Pramipexol ist in sehr geringem Maße (< 20 %) an Plasmaproteine gebunden und wird im Menschen nur geringfügig metabolisiert. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, die die Plasmaproteinbindung oder die Biotransformation beeinflussen, sind daher unwahrscheinlich. Da Anticholinergika hauptsächlich metabolisch ausgeschieden werden, ist die Möglichkeit einer Wechselwirkung begrenzt, obwohl eine Wechselwirkung mit Anticholinergika nicht untersucht wurde. Es gibt keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit Selegilin und Levodopa.
Inhibitoren bzw. Kompetitoren der aktiven renalen Ausscheidung
Cimetidin reduziert die renale Clearance von Pramipexol um annähernd 34 %, wahrscheinlich durch Hemmung des kationischen sekretorischen Transportsystems der renalen Tubuli. Deshalb können Arzneimittel, die diese aktive renale Tubulussekretion hemmen oder auf diesem Wege ausgeschieden werden, wie z. B. Cimetidin, Amantadin, Mexiletin, Zidovudin, Cisplatin, Chinin und Procainamid, mit Pramipexol interagieren und zu einer reduzierten Clearance von Pramipexol führen. Eine

Reduzierung der Pramipexol-Dosis sollte in Betracht gezogen werden, wenn diese Arzneimittel zusammen mit Pramipexol Sandoz verabreicht werden.

Kombination mit Levodopa

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

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

Antipsychotische Arzneimittel

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Auswirkung auf Schwangerschaft und Stillzeit wurde beim Menschen nicht untersucht. Bei Ratten und Kaninchen erwies sich Pramipexol als nicht teratogen, war aber in maternal- toxischen Dosen bei der Ratte für den Embryo toxisch (siehe Abschnitt 5.3). Pramipexol Sandoz sollte während der Schwangerschaft nicht verwendet werden, es sei denn, die Therapie ist unbedingt erforderlich, d. h., der mögliche Nutzen rechtfertigt das potentielle 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 Sandoz während der Stillzeit nicht eingenommen werden. Ist eine Anwendung unvermeidbar, sollte abgestillt werden.

Fertilität

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

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

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

Halluzinationen oder Somnolenz können auftreten.

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

4.8 Nebenwirkungen

Bekannte Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen können unter Anwendung von Pramipexol Sandoz auftreten: abnorme Träume, Amnesie, Verhaltensauffälligkeiten im Sinne von Impulskontrollstörungen und zwanghaftem Verhalten wie z. B. Essattacken, zwanghaftes Einkaufen, Hypersexualität und pathologisches Spielen (Spielsucht); Herzversagen, Verwirrtheit, Obstipation, Wahnvorstellungen, Schwindel, Dyskinesien, Dyspnoe, Müdigkeit, Halluzinationen, Kopfschmerzen, Schluckauf, Hyperkinesie, Hyperphagie, Hypotonie, inadäquate ADH-Sekretion, Schlaflosigkeit, Störungen der Libido, Übelkeit, Wahn, periphere Ödeme, Lungenentzündung, Pruritus und Hautausschlag sowie sonstige Überempfindlichkeitsreaktionen, Ruhelosigkeit, Somnolenz, plötzliches Einschlafen, Synkope, Sehstörungen einschließlich Doppeltsehen, verschwommenen Sehens und verminderter Sehschärfe, Erbrechen, Gewichtsabnahme einschließlich vermindertem Appetit, Gewichtszunahme.

Basierend auf der Analyse von gepoolten, placebokontrollierten 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 in der nachfolgenden Tabelle berichteten Nebenwirkungen sind die Ereignisse, die bei 0,1 % oder mehr der Patienten unter Pramipexol-Behandlung auftraten und die signifikant häufiger von Patienten unter Pramipexol berichtet wurden als unter Placebo oder in denen die Ereignisse als klinisch relevant erachtet wurden. Die meisten Nebenwirkungen waren leicht bis mittelgradig, traten üblicherweise zu

Therapiebeginn auf und hatten überwiegend die Tendenz, im Verlauf der Therapie abzunehmen.
Innerhalb der Systemorganklassen wurden die Nebenwirkungen entsprechend ihrer Häufigkeit (erwartete Zahl der Patienten, bei denen die Reaktion eintritt) in folgenden Kategorien aufgelistet:
Sehr häufig (≥ 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 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.

Systemorganklasse	***Nebenwirkung***
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Gelegentlich	Lungenentzündung
Endokrine Erkrankungen	
Gelegentlich	inadäquate ADH-Sekretion[1]
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	abnorme Träume, Verhaltensauffälligkeiten im Sinne von Impulskontrollstörungen und zwanghaftem Verhalten, Verwirrtheitszustand, Halluzinationen, Schlaflosigkeit
Gelegentlich	Essattacken[1], zwanghaftes Einkaufen, Wahnvorstellungen, Hyperphagie[1], Hypersexualität, Störungen der Libido, Paranoia, pathologisches Spielen (Spielsucht), Ruhelosigkeit, Delir
Selten	Manie
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Schwindel, Dyskinesien, Somnolenz
Häufig	Kopfschmerzen
Gelegentlich	Amnesie, Hyperkinesie, plötzliches Einschlafen, Synkope
Augenerkrankungen	
Häufig	Sehstörungen einschließlich Doppeltsehen, verschwommen Sehens und verminderter 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 2.762 Patienten mit Morbus Parkinson, die mit Pramipexol behandelt wurden, auftrat.

Somnolenz

Pramipexol wurde häufig mit Somnolenz und gelegentlich mit exzessiver Tagesmüdigkeit und

plötzlichem Einschlafen in Verbindung gebracht (siehe auch Abschnitt 4.4).

Störungen der Libido

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

Impulskontrollstörungen

Pathologische Spielen, Libidosteigerung, Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder Einkaufen, Essattacken und Esszwang können bei Patienten auftreten, die mit Dopaminagonisten, einschließlich Pramipexol Sandoz, behandelt werden (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 und nicht-dopaminergen Substanzen Anzeichen einer Impulskontrollstörung festgestellt. Beobachtet wurden pathologisches Spielen, zwanghaftes Einkaufen, Essattacken und zwanghaftes sexuelles Verhalten (Hypersexualität). Mögliche unabhängige Risikofaktoren für Impulskontrollstörungen umfassten die Behandlung mit dopaminergen Substanzen - insbesondere in höheren Dosierungen, jüngeres Lebensalter (≤ 65 Jahre), Unverheiratetsein und eine selbst berichtete Familienanamnese bezüglich pathologischen Glücksspielverhaltens.

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: 1,21-2,85).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko- Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
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 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: Antiparkinsonmittel, Dopaminagonisten
ATC-Code: N04BC05

Wirkmechanismus

Pramipexol ist ein Dopaminagonist, der mit hoher Selektivität und Spezifität an Dopaminrezeptoren der D_2-Subfamilie, hier bevorzugt an die D_3-Rezeptoren, bindet. Pramipexol besitzt eine volle intrinsische Wirksamkeit.

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

Pharmakodynamische Wirkungen

Untersuchungen an Probanden zeigten eine dosisabhängige Verringerung der Prolaktinkonzentration. In einer klinischen Studie an gesunden Probanden, in der Pramipexol Sandoz 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

placebokontrollierten 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 Sandoz Retardtabletten bei der Behandlung von Morbus Parkinson erfolgte im Rahmen eines multinationalen Arzneimittel-Entwicklungsprogramms, bestehend aus 3 randomisierten, kontrollierten Studien. 2 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, placebokontrollierten Studie mit insgesamt 539 Patienten mit Morbus Parkinson im Frühstadium wurde nach einer Behandlungsdauer von 18 Wochen eine Überlegenheit von Pramipexol Sandoz 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 Sandoz Retardtabletten waren den unverzögert freisetzenden Pramipexol-Tabletten, gemessen am UPDRSScore Teil II + III nach der 33. Woche, nicht unterlegen.
In einer doppelblinden, placebokontrollierten 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 Sandoz 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 auf Pramipexol Sandoz 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 Sandoz 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 Sandoz Retardtabletten umgestellt wurde, hatte eine arzneimittelbezogene unerwünschte Wirkung, die zum Absetzen führte.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Pramipexol Sandoz 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 unverzögert freisetzende 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 Sandoz Retardtabletten (1-mal täglich) und Pramipexol Tabletten (3-mal täglich) äquivalent.
Die 1-mal tägliche Einnahme von Pramipexol Sandoz Retardtabletten verursacht über einen Zeitraum von 24 Stunden weniger häufig Fluktuationen der Pramipexol- Plasmakonzentration als die 3-mal

tägliche Einnahme der unverzögert freisetzenden Pramipexol-Tabletten.
Maximale Plasmakonzentrationen treten etwa 6 Stunden nach Einnahme von Pramipexol Sandoz Retardtabletten (1-mal 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 gesunden 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 Sandoz 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 Sandoz 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 8-fache der Plasmakonzentration).

Biotransformation

Pramipexol wird beim Menschen nur in geringem Maße metabolisiert.

Elimination

Die renale Exkretion von unverändertem Pramipexol stellt den wesentlichsten Eliminationsweg dar. Etwa 90% des ^{14}C-markierten Arzneimittels werden über die Nieren ausgeschieden, weniger als 2 % finden sich in den Fäzes. Die Gesamtclearance von Pramipexol liegt bei etwa 500 ml/min und die renale Clearance beträgt ca. 400 ml/min.
Die Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) variiert zwischen 8 Stunden bei jüngeren Patienten und 12 Stunden bei älteren Menschen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Studien zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung zeigten, dass Pramipexol hauptsächlich auf das ZNS und die weiblichen Fortpflanzungsorgane eine funktionale Wirkung ausübte, die wahrscheinlich aus einem überschießenden pharmakodynamischen Effekt von Pramipexol 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 potentiellen 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
wasserfreies Calciumhydrogenphosphat
Magnesiumstearat
wasserfreies hochdisperses Siliciumdioxid

6.2 Inkompatibilitäten
Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit
30 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung
Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses
OPA-Aluminium-PVC/Aluminium-Blisterpackungen: 10, 30 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
Sandoz GmbH, 3250 Kundl, Österreich

8. Zulassungsnummer
135710

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung
11. September 2014

10. Stand der Information
November 2014

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht
Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.