# MIRAPEXIN 0,7 mg-Tabletten

## 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Tablette enthält 1,0 mg Pramipexoldihydrochlorid 1 $H_2O$ entsprechend 0,7 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

Tablette.
Die Tabletten sind weiß, flach, rund, mit beidseitigen Bruchkerben und mit einer Prägung versehen (auf der einen Seite mit dem Code „P9“ und auf der anderen Seite mit dem Boehringer Ingelheim Firmenlogo).
Die Tabletten können in gleiche Hälften geteilt werden.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

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

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

***Dosierung***

***Morbus Parkinson***

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

***Anfangsbehandlung***

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

| Dosierungsschema für MIRAPEXIN | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Woche | Dosis (mg Base) | Tagesgesamtdosis (mg Base) | Dosis (mg Salz) | Tagesgesamtdosis (mg Salz) |
| 1 | 3 x 0,088 | 0,264 | 3 x 0,125 | 0,375 |
| 2 | 3 x 0,18 | 0,54 | 3 x 0,25 | 0,75 |
| 3 | 3 x 0,35 | 1,1 | 3 x 0,5 | 1,5 |

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

***Dauerbehandlung***

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

***Abbruch der Behandlung***

Ein plötzlicher Abbruch einer dopaminergen Behandlung kann zur Entwicklung eines malignen neuroleptischen Syndroms führen. Die Pramipexol-Dosis sollte schrittweise um 0,54 mg Pramipexol-Base (0,75 mg der Salzform) pro Tag reduziert werden, bis zu einer Tagesdosis von 0,54 mg Pramipexol-Base (0,75 mg der Salzform). Anschließend sollte die Dosis um 0,264 mg Pramipexol-Base (0,375 mg der Salzform) pro Tag reduziert werden (siehe Abschnitt 4.4).

***Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion***

Die Ausscheidung von Pramipexol ist von der Nierenfunktion abhängig. Für die Anfangsbehandlung wird

folgendes Dosisschema empfohlen:
Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance >50 ml/min ist keine Reduzierung der Tagesdosis oder der Einnahmefrequenz erforderlich.
Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 20 und 50 ml/min sollte die initiale Tagesdosis von MIRAPEXIN auf zwei getrennte Einnahmen zu je 0,088 mg der Base (0,125 mg der Salzform) aufgeteilt werden (0,176 mg der Base bzw. 0,25 mg der Salzform pro Tag). Eine maximale Tagesdosis von 1,57 mg Pramipexol-Base (2,25 mg der Salzform) darf nicht überschritten werden.
Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <20 ml/min sollte die Tagesdosis von MIRAPEXIN, beginnend mit 0,088 mg der Base (0,125 mg der Salzform) pro Tag, auf einmal verabreicht werden. Eine maximale Tagesdosis von 1,1 mg Pramipexol-Base (1,5 mg der Salzform) darf nicht überschritten werden.
Kommt es während der Erhaltungstherapie zu einer Abnahme der Nierenfunktion, so sollte die Tagesdosis von MIRAPEXIN entsprechend dem Abfall der Kreatinin-Clearance reduziert werden, d. h. bei einer Abnahme der Kreatinin-Clearance um 30% sollte die MIRAPEXIN-Tagesdosis ebenfalls um 30% reduziert werden. Beträgt die Kreatinin-Clearance 20-50 ml/min, kann die Tagesdosis auf zwei Einnahmen verteilt werden, und bei einer Kreatinin-Clearance < 20 ml/min kann die Tagesdosis auf einmal eingenommen werden.

***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 MIRAPEXIN wurde jedoch nicht untersucht.

***Kinder und Jugendliche***

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

***Restless-Legs-Syndrom***

Die empfohlene Initialdosis von MIRAPEXIN beträgt 1 x täglich 0,088 mg der Base (0,125 mg der Salzform), die 2 - 3 Stunden vor dem Zubettgehen eingenommen wird. Bei Patienten, die eine zusätzliche symptomatische Erleichterung benötigen, kann die Dosis alle 4 – 7 Tage bis zu einer maximalen Tagesdosis von 0,54 mg der Base (0,75 mg der Salzform) erhöht werden (siehe nachfolgende Tabelle).

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

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

***Abbruch der Behandlung:***

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

***Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion:***

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

***Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion:***

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

***Kinder und Jugendliche:***

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

***Tourette-Syndrom***

***Kinder und Jugendliche***

MIRAPEXIN wird für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen weil die Sicherheit und Wirksamkeit bei dieser Patientengruppe nicht belegt ist. MIRAPEXIN darf wegen der negativen Nutzen-Risiko-Abwägung beim Tourette-Syndrom bei Kindern und Jugendlichen mit dieser Krankheit nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1).

***Art der Anwendung***
Die Tabletten sollen zu oder unabhängig von den Mahlzeiten mit Wasser eingenommen werden.

## 4.3 Gegenanzeigen
Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
Wird MIRAPEXIN 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 MIRAPEXIN 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 MIRAPEXIN 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 MIRAPEXIN 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 MIRAPEXIN 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).

***Augmentation***
Literaturberichten zufolge kann die Behandlung des Restless-Legs-Syndroms mit dopaminergen Arzneimitteln zu einer Augmentation führen. Augmentation bedeutet einen früheren abendlichen oder sogar am Nachmittag auftretenden Beginn der Symptome, Verstärkung der Symptome und Ausbreitung der Symptome auf andere Extremitäten. Das Phänomen der Augmentation wurde in einer kontrollierten klinischen Studie über 26 Wochen gesondert untersucht. Eine Augmentation wurde bei 11,8% der Patienten der Pramipexol-Gruppe (N = 152) und bei 9,4% der Patienten der 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 (<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 MIRAPEXIN verabreicht werden.

***Kombination mit Levodopa***

Bei kombinierter Gabe von MIRAPEXIN und Levodopa wird empfohlen, während einer Dosiserhöhung von MIRAPEXIN 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).

***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). MIRAPEXIN sollte während der Schwangerschaft nicht verwendet werden, es sei denn, die Therapie ist unbedingt erforderlich, d.h., der mögliche Nutzen rechtfertigt das potenzielle Risiko für den 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 MIRAPEXIN 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

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

Halluzinationen oder Müdigkeit können auftreten.

Patienten, die mit MIRAPEXIN 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 MIRAPEXIN 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, Delir, Wahnvorstellungen, Schwindel, Dyskinesien, Dyspnoe, Müdigkeit, Halluzinationen, Kopfschmerzen, Schluckauf, Hyperkinesie, Hyperphagie, Hypotonie, inadäquate ADH-Sekretion, Schlaflosigkeit, Störungen der Libido, Manie, 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, Plazebo-kontrollierten Studien mit insgesamt 1.923 Patienten un-

ter Pramipexol und 1.354 Patienten unter Plazebo, wurden Nebenwirkungen in beiden Gruppen häufig berichtet. 63% der Patienten unter Pramipexol und 52% der Patienten unter Plazebo berichteten wenigstens eine Nebenwirkung.
Die Tabellen 1 und 2 zeigen die Häufigkeit von Nebenwirkungen in Plazebo-kontrollierten klinischen Studien bei Morbus Parkinson und beim Restless-Legs-Syndrom. Die in diesen Tabellen 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 Plazebo 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 häufigsten Nebenwirkungen bei Patienten mit Morbus Parkinson***

Die am häufigsten (≥5%) berichteten Nebenwirkungen bei Patienten mit Morbus Parkinson unter Pramipexol, verglichen mit Plazebo, waren Übelkeit, Dyskinesien, Hypotonie, Schwindel, Somnolenz, Schlaflosigkeit, Obstipation, Halluzinationen, Kopfschmerzen und Müdigkeit. Die Inzidenz für Somnolenz ist bei Tagesdosen über 1,5 mg Pramipexol als Salz erhöht (siehe Abschnitt 4.2). Häufige Nebenwirkungen bei Kombination mit Levodopa waren Dyskinesien. Hypotonie kann zu Behandlungsbeginn auftreten, besonders dann, wenn die Dosistitration von Pramipexol zu schnell erfolgt.

***Tabelle 1: Morbus Parkinson***

| ***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, Wahn, 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, verschwommenen 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 Appe- |

| | |
|---|---|
| | tit |
| 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 Restless-Legs-Syndrom***

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

***Tabelle 2: Restless-Legs-Syndrom***

| ***Systemorganklasse*** | ***Nebenwirkung*** |
|---|---|
| ***Infektionen und parasitäre Erkrankungen*** | |
| Gelegentlich | Lungenentzündung[1] |
| ***Endokrine Erkrankungen*** | |
| Gelegentlich | inadäquate ADH –Sekretion [1] |
| ***Psychiatrische Erkrankungen*** | |
| Häufig | Abnorme Träume, Schlaflosigkeit |
| Gelegentlich | Verhaltensauffälligkeiten im Sinne von Impulskontrollstörungen und zwanghaftem Verhalten, wie z. B. Essattacken, zwanghaftes Einkaufen, Hypersexualität und pathologisches Spielen (Spielsucht)[1]; Verwirrtheitszustand, Wahnvorstellungen[1], Halluzinationen, Hyperphagie[1], Störungen der Libido, Wahn[1], Ruhelosigkeit, Manie[1], Delir[1] |
| ***Erkrankungen des Nervensystems*** | |
| Häufig | Schwindel, Kopfschmerzen, Somnolenz |
| Gelegentlich | Amnesie[1], Dyskinesien, Hyperkinesie[1], plötzliches Einschlafen, Synkope |
| ***Augenerkrankungen*** | |
| Gelegentlich | Sehstörungen einschließlich Doppeltsehen, verschwommenen Sehens und verminderter 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 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 MIRAPEXIN 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 nichtdopaminergen 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.
***Herzversagen***
In klinischen Studien und Erfahrungen nach der Markteinführung wurde Herzversagen bei Patienten mit Pramipexol berichtet. In einer pharmakoepidemiologischen Studie war die Anwendung von Pramipexol im Vergleich zur Nicht-Einnahme von Pramipexol mit einem erhöhten Risiko für Herzversagen assoziiert (beobachtetes Risikoverhältnis 1,86; 95%-Konfidenzintervall: 1,21 bis 2,85).
***Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen***
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem 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: Antiparkinsonmittel, Dopaminagonist
ATC-Code: N04BC05
***Wirkmechanismus***
Pramipexol ist ein Dopaminagonist, der mit hoher Selektivität und Spezifität an Dopaminrezeptoren der $D_2$-Subfamilie, hier bevorzugt an die $D_3$-Rezeptoren, bindet. Pramipexol besitzt eine volle intrinsische Wirksamkeit.
Pramipexol verringert die motorischen Störungen des Parkinsonismus durch Stimulierung der Dopaminrezeptoren im Corpus striatum. Tierversuche zeigten, dass Pramipexol die Synthese, Freigabe und den Turnover des Dopamins hemmt.
Der Wirkmechanismus von Pramipexol bei der Behandlung des Restless Legs Syndroms ist unbekannt. Es liegen neuropharmakologische Hinweise auf eine primäre Einbeziehung des dopaminergen Systems vor.
***Pharmakodynamische Wirkungen***
Untersuchungen an Probanden zeigten eine dosisabhängige Verringerung der Prolaktinkonzentration. In einer klinischen Studie an Probanden, in der MIRAPEXIN Retardtabletten schneller als empfohlen (alle 3 Tage) bis auf 3,15 mg Pramipexol-Base (4,5 mg der Salzform) pro Tag auftitriert wurden, wurde ein Anstieg des Blutdrucks und der Herzfrequenz beobachtet. Dieser Effekt wurde in Studien an Patienten nicht beobachtet.
***Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Morbus Parkinson***
Pramipexol lindert die Anzeichen und Symptome des idiopathischen Morbus Parkinson. Plazebokontrollierte klinische Studien umfassten ca. 1.800 Patienten (Stadium I – V nach Hoehn und Yahr), die mit Pramipexol behandelt wurden. Von diesen waren ca. 1.000 im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium, erhielten eine begleitende Levodopa-Therapie und litten an motorischen Störungen.
In den kontrollierten klinischen Studien blieb die Wirksamkeit von Pramipexol im Frühstadium und im fortgeschrittenen Stadium des Morbus Parkinson ca. 6 Monate erhalten. In offenen Langzeitstudien, die mehr als 3 Jahre andauerten, gab es keine Anzeichen einer abnehmenden Wirksamkeit. In einer kontrollierten, doppelblinden klinischen Studie über 2 Jahre zeigte eine Erstbehandlung mit Pramipexol verglichen mit einer Erstbehandlung mit Levodopa, eine signifikante Verzögerung des Einsetzens sowie eine Reduzierung der Häufigkeit von motorischen Komplikationen. Diese Verzögerung der motorischen Komplikationen unter Pramipexol ist abzuwägen gegen eine stärkere Verbesserung der motorischen Funktion unter Levodopa (bezogen auf die mittlere Änderung auf dem UPDRS-Score). Die Gesamthäufigkeit von Halluzinationen und Som-

nolenz war während der Einstellungsphase mit Pramipexol allgemein höher, während der Dauerbehandlung gab es jedoch keinen signifikanten Unterschied. Diese Punkte sollten zu Beginn einer Pramipexol-Behandlung bei Patienten mit Morbus Parkinson in Betracht gezogen werden.

***Kinder und Jugendliche***

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

***Klinische Wirksamkeit und Sicherheit beim Restless-Legs-Syndrom***

Die Wirksamkeit von Pramipexol wurde in vier Plazebo-kontrollierten klinischen Studien bei ca. 1.000 Patienten mit mäßigem bis sehr schwerem idiopathischen Restless Legs Syndrom untersucht.

Die mittlere Veränderung des Ausgangswertes der Restless-Legs-Syndrom Rating Scale (IRLS) sowie das Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I) waren primäre Wirksamkeitskriterien. Für beide primären Endpunkte wurden statistisch signifikante Unterschiede für die Pramipexol-Gruppen mit den Dosierungen 0,25 mg, 0,5 mg und 0,75 mg Pramipexol als Salz verglichen mit Plazebo beobachtet. Nach einer Behandlung von 12 Wochen kam es zu einer Verbesserung des Ausgangswertes des IRLS-Scores von 23,5 auf 14,1 Punkte für Plazebo und 23,4 auf 9,4 Punkte für Pramipexol (Dosisgruppen kombiniert). Die angepasste mittlere Differenz betrug -4,3 Punkte (95%-Konfidenzintervall: -6,4 bis -2,1 Punkte p-Wert $<$0,0001). Die CGI-I-Response-Raten (verbessert, sehr stark verbessert) betrugen 51,2% bzw. 72,0% für Plazebo bzw. Pramipexol (20% Differenz; 95%-Konfidenzintervall: 8,1% bis 31,8%, p $<$0,0005). Die Wirksamkeit wurde mit 0,088 mg der Base (0,125 mg der Salzform) pro Tag nach der ersten Behandlungswoche beobachtet.

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

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

***Kinder und Jugendliche***

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

***Klinische Wirksamkeit und Sicherheit beim Tourette-Syndrom***

Die Wirksamkeit von Pramipexol (0,0625 – 0,5 mg/Tag) beim Tourette-Syndrom wurde bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren in einer 6-wöchigen doppelblinden, randomisierten, plazebokontrollierten Studie mit flexibler Dosierung untersucht. Insgesamt 63 Patienten wurden randomisiert (43 Pramipexol, 20 Plazebo). Der primäre Endpunkt war eine Änderung des Ausgangswertes auf der TTS-Skala (Gesamt Tick-Skala = Total Tic Score) des YGTSS (Yale Global Tic Schweregrad Skala). Im Vergleich zu Plazebo wurde für Pramipexol kein Unterschied beobachtet, weder bezüglich des primären Endpunktes noch für einen der sekundären Wirksamkeits-Endpunkte einschließlich YGTSS-Gesamtwertes, PGI-I (Patient Global Impression of Improvement), CGI-I (Clinical Global Impression of Improvement) oder CGI-S (Clinical Global Impression of Severety of Illness). Nebenwirkungen, welche mindestens in 5% der Patienten in der Pramipexol-Gruppe auftraten und häufiger bei den mit Pramipexol behandelten Patienten als in der Plazebo-Gruppe waren, waren: Kopfschmerzen (27,9%, Plazebo 25,0%), Somnolenz (7,0%, Plazebo 5,0%), Übelkeit (18,6%, Plazebo 10,0%), Erbrechen (11,6%, Plazebo 0,0%), Oberbauchbeschwerden (7,0%, Plazebo 5,0%), orthostatische Hypotonie (9,3%, Plazebo 5,0%), Muskelschmerzen (9,3%, Plazebo 5,0%), Schlafstörungen (7,0%, Plazebo 0,0%), Dyspnoe (7,0%, Plazebo 0,0%), und Entzündungen der oberen Atemwege (7,0%, Plazebo 5,0%). Andere signifikante unerwünschte Ereignisse, welche bei Patienten, die Pramipexol erhielten, zum Abbruch der Einnahme der Studienmedikation führten, waren Verwirrtheitszustand, Sprechstörung und eine Verschlechterung der Beschwerden (siehe Abschnitt 4.2).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

***Resorption***

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

***Verteilung***

Beim Menschen ist die Proteinbindung von Pramipexol sehr gering (<20%). Das Verteilungsvolumen ist groß (400 l). Bei Ratten wurde eine hohe Wirkstoffkonzentration im 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 Verabreichung 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

Mannitol (Ph. Eur.)
Maisstärke
hochdisperses Siliciumdioxid
Povidon (K25)
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30° C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OPA/Aluminium/PVC-Aluminium-Blisterpackungen.
Jeder Blisterstreifen enthält 10 Tabletten.
Packungen mit 3 oder 10 Blisterstreifen (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

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Straße 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Deutschland

## 8. Zulassungsnummer

EU/1/97/051/005-006

## 9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

23. Februar 1998 / 23. Februar 2008

## 10. Stand der Information

Oktober 2015

**Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.