

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Glepark 0,088 mg Tabletten
Glepark 0,18 mg Tabletten
Glepark 0,35 mg Tabletten
Glepark 0,7 mg Tabletten

Pramipexol

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Glepark 0,088 mg Tabletten enthalten 0,088 mg Pramipexol-Base (als 0,125 mg Pramipexoldihydrochlorid 1 H₂O).

Glepark 0,18 mg Tabletten enthalten 0,18 mg Pramipexol-Base (als 0,25 mg Pramipexoldihydrochlorid 1 H₂O).

Glepark 0,35 mg Tabletten enthalten 0,35 mg Pramipexol-Base (als 0,5 mg Pramipexoldihydrochlorid 1 H₂O).

Glepark 0,7 mg Tabletten enthalten 0,7 mg Pramipexol-Base (als 1,0 mg Pramipexoldihydrochlorid 1 H₂O).

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

Glepark 0,088 mg Tabletten

Runde, weiße, flache Tablette mit abgeschrägten Rändern, mit Prägung „PX“ auf der einen Seite und ohne Prägung auf der anderen Seite.

Glepark 0,18 mg Tabletten

Ovale, weiße, flache unbeschichtete Tablette mit abgeschrägten Rändern, mit Prägung „PX“ und „1“ neben der Bruchrille auf der einen Seite, und mit Bruchrille auf der anderen Seite. Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

Glepark 0,35 mg Tabletten

Ovale, weiße, flache unbeschichtete Tablette mit abgeschrägten Rändern, mit Prägung „PX“ und „2“ neben der Bruchrille auf der einen Seite, und mit Bruchrille auf der anderen Seite. Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

Glepark 0,7 mg Tabletten

Ovale, weiße, flache unbeschichtete Tablette mit abgeschrägten Rändern, mit Prägung „PX“ und „3“ neben der Bruchrille auf der einen Seite, und mit Bruchrille auf der anderen Seite. Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Glepark ist bei Erwachsenen angezeigt zur symptomatischen Behandlung des idiopathischen Morbus Parkinson, allein (ohne Levodopa) oder in Kombination mit Levodopa, d. h. während des gesamten Krankheitsverlaufes 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).

Glepark ist bei Erwachsenen zur symptomatischen Behandlung mäßiger bis schwerer idiopathischer Fälle des Restless-Legs-Syndroms in Dosierungen von bis zu 0,54 mg Pramipexol-Base (0,75 mg Pramipexol-Salz) angezeigt (siehe Abschnitt 4.2).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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 Dosierung im Intervall von 5-7 Tagen schrittweise erhöht werden. Unter der Voraussetzung, dass keine schwerwiegenden Nebenwirkungen auftreten, sollte die Dosis bis zum Erreichen eines maximalen Behandlungserfolges erhöht werden.

Woche	Dosis (mg Base)	Tagesgesamt-dosis (mg Base)	Dosis (mg Salz)	Tagesgesamt-dosis (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	1,50

Ist eine weitere Dosissteigerung erforderlich, sollte die Tagesdosis in wöchentlichen Abständen um 0,54 mg der Base (0,75 mg der Salzform) bis zu einer Höchstdosis von 3,3 mg der Base (4,5 mg der Salzform) pro Tag erhöht werden.

Es sollte aber beachtet werden, dass die Inzidenz von Schläfrigkeit erhöht ist, wenn die Tagesdosis 1,5 mg (Salzform) überschreitet (siehe Abschnitt 4.8).

Dauerbehandlung:

Die individuelle Dosierung von Pramipexol sollte zwischen 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 klinischen Hauptstudien trat während der Dosiserhöhung die Wirksamkeit bereits ab einer Tagesdosis von 1,1 mg Base (1,5 mg der Salzform) ein. Weitere Dosisanpassungen sollten in Abhängigkeit vom klinischen Erscheinungsbild und dem Auftreten von Nebenwirkungen vorgenommen werden. In klinischen Studien wurden annähernd 5 % der Patienten mit weniger als 1,1 mg der

Base (1,5 mg der Salzform) pro Tag behandelt. Bei fortgeschrittenem Morbus Parkinson kann eine Dosis von Pramipexol 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 Erhaltungstherapie mit Glepark 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 oder eines Dopaminagonistenentzugssyndroms 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). Ein Dopaminagonistenentzugssyndrom kann auch während der schrittweisen Reduktion auftreten. Eine vorübergehende Dosiserhöhung kann erforderlich sein, bevor mit der schrittweisen Reduktion fortgefahren wird (siehe Abschnitt 4.4).

Beeinträchtigte Nierenfunktion:

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

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

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 20 und 50 ml/min sollte die initiale Tagesdosis von Glepark auf zwei getrennte Einnahmen zu je 0,088 mg der Base (0,125 mg der Salzform) aufgeteilt werden (0,176 mg der Base/0,25 mg der Salzform pro Tag). Eine maximale Tagesdosis von 1,57 mg Pramipexol-Base (2,25 mg Pramipexol-Salz) darf nicht überschritten werden.

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 20 ml/min sollte die Tagesdosis von Glepark 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 Pramipexol-Salz) darf nicht überschritten werden.

Kommt es während der Erhaltungstherapie zu einer Abnahme der Nierenfunktion, so sollte die Tagesdosis von Glepark entsprechend dem Abfall der Kreatinin-Clearance reduziert werden, d. h. bei einer Abnahme der Kreatinin-Clearance um 30 % sollte die Glepark-Tagesdosis ebenfalls um 30 % reduziert werden. Beträgt die Kreatinin-Clearance 20-50 ml/min, kann die Tagesdosis auf zwei Einnahmen verteilt werden, und bei einer Kreatinin-Clearance < 20 ml/min kann die Tagesdosis auf einmal eingenommen werden.

Beeinträchtigte Leberfunktion:

Das Vorhandensein einer Leberfunktionsstörung erfordert wahrscheinlich keine Anpassung der Dosis, da ca. 90 %

des absorbierten Wirkstoffes über die Nieren ausgeschieden werden. Untersuchungen zum potentiellen Einfluss einer eingeschränkten Leberfunktion auf die Pharmakokinetik von Pramipexol liegen jedoch nicht vor.

Dosierung bei Kindern und Jugendlichen:

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

Restless-Legs-Syndrom

Als Anfangsdosis wird 0,088 mg Pramipexol-Base (0,125 mg Pramipexol-Salz) einmal täglich 2-3 Stunden vor dem Schlafengehen empfohlen. Bei Patienten, bei denen eine zusätzliche Linderung der Symptome erforderlich ist, kann die Dosis in Intervallen von 4-7 Tagen auf maximal 0,54 mg Pramipexol-Base (0,75 mg Pramipexol-Salz) täglich gesteigert werden (wie in der nachfolgenden Tabelle angegeben).

Dosierungsschema für Pramipexol		
Titrationsschritt	Dosis 1-mal täglich vor dem Schlafengehen (mg Pramipexol-Base)	Dosis 1-mal täglich vor dem Schlafengehen (mg Pramipexol-Salz)
1	0,088	0,125
2*	0,18	0,25
3*	0,35	0,50
4*	0,54	0,75
* bei Bedarf		

Das Ansprechen des Patienten auf die Behandlung sollte nach 3 Monaten bewertet werden, und die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Behandlung überprüft werden. Bei einer Behandlungsunterbrechung länger als einige Tage sollte erneut mit der oben angegebenen Dosistitration begonnen werden.

Beenden der Behandlung:

Da die Tagesdosis für die Behandlung des Restless-Legs-Syndroms nicht höher ist als 0,54 mg Pramipexol-Base (0,75 mg Pramipexol-Salz), kann die Behandlung ohne Ausschleichen abgesetzt werden. In einer placebo-kontrollierten Studie über 26 Wochen wurden bei 10 % der Patienten (14 von 135) ein Rebound (verstärktes Wiederauftreten der Symptome im Vergleich zu Studienbeginn) der Restless-Legs-Symptomatik nach abrupter Beendigung der Behandlung beobachtet. Dieser Effekt trat über alle Dosisstufen hinweg ähnlich ausgeprägt auf.

Beeinträchtigte Nierenfunktion:

Die Elimination von Pramipexol ist abhängig von der Nierenfunktion. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance über 20 ml/min ist keine Reduzierung der Tagesdosis erforderlich. Bei Hämodialyse-Patienten oder bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen wurde Pramipexol nicht untersucht.

Beeinträchtigte Leberfunktion:

Bei Patienten mit Leberversagen/ eingeschränkter Leberfunktion ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich, da etwa 90 % des aufgenommenen Wirkstoffs über die Nieren ausgeschieden werden.

Kinder und Jugendliche:

Die Anwendung von Pramipexol bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird nicht empfohlen, da noch nicht genügend Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit vorliegen.

Tourette-Syndrom**Kinder und Jugendliche:**

Die Anwendung von Pramipexol bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird nicht empfohlen, weil die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit bei dieser Patientengruppe nicht belegt sind. Pramipexol darf bei Kindern oder Jugendlichen mit Tourette-Syndrom nicht angewendet werden, weil bei dieser Erkrankung ein negatives Nutzen-Risiko-Verhältnis vorliegt (siehe Abschnitt 5.1).

Art der Anwendung

Die Tabletten sollten 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 Glepark einem Patienten mit Morbus Parkinson mit beeinträchtigter Nierenfunktion verschrieben, sollte die Dosierung entsprechend der Angaben in Abschnitt 4.2 reduziert werden.

Halluzinationen

Halluzinationen sind bekannte Nebenwirkungen bei einer Behandlung mit Dopaminagonisten und Levodopa. Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass (meist visuelle) Halluzinationen auftreten können.

Dyskinesien

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

Dystonie

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

Behandlung mit Pramipexol. Falls Dystonie auftritt, sollte die dopaminerge Medikation überprüft werden und eine Dosisanpassung für Pramipexol in Betracht gezogen werden.

Plötzliches Einschlafen und Somnolenz

Pramipexol wird mit übermäßiger Schläfrigkeit (Somnolenz) und plötzlichem Einschlafen in Verbindung gebracht, insbesondere bei Parkinson-Patienten. Plötzliches Einschlafen während Alltagsaktivitäten, manchmal ohne Wahrnehmung von Warnzeichen, wurde gelegentlich berichtet. Patienten müssen darüber informiert sein und unterrichtet werden, beim Führen von Kraftfahrzeugen oder Bedienen von Maschinen während der Behandlung mit Pramipexol 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 Glepark 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 Abschnitt 4.5, 4.7 und Abschnitt 4.8).

Störungen der Impulskontrolle

Die Patienten müssen regelmäßig auf die Entwicklung von Impulskontrollstörungen hin überwacht werden. Patienten und deren Betreuer müssen darauf aufmerksam gemacht werden, dass bei Patienten, die mit Dopaminagonisten einschließlich Pramipexol behandelt werden, Verhaltensauffälligkeiten im Sinne von Impulskontrollstörungen wie pathologisches Spielen, gesteigerte Libido, Hypersexualität, übermäßiges Einkaufen oder Geldausgeben, Essattacken oder Esssucht auftreten können. Eine Dosisreduktion oder schrittweises Absetzen sollte in Betracht gezogen werden, wenn diese 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 Kontrollen

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

Schwere kardiovaskuläre Erkrankung

Im Falle einer schweren kardiovaskulären Erkrankung ist Vorsicht geboten. Wegen des allgemeinen Risikos eines lagebedingten Blutdruckabfalls bei dopaminergem Therapie

ist es empfehlenswert, den Blutdruck besonders am Anfang der Therapie zu kontrollieren.

Malignes neuroleptisches Syndrom

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

Dopaminagonistenentzugssyndrom (dopamine agonist withdrawal syndrome, DAWS)

Unter Dopaminagonisten einschließlich Pramipexol wurde von DAWS berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Zum Absetzen der Behandlung bei Patienten mit Morbus Parkinson sollte Pramipexol schrittweise reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2). Begrenzte Daten deuten darauf hin, dass das Risiko für ein DAWS bei Patienten mit Impulskontrollstörungen sowie bei Patienten unter hohen Tagesdosen und/oder mit hohen kumulativen Dosen von Dopaminagonisten erhöht sein kann. Die Entzugssymptome können Apathie, Angst, Depression, Müdigkeit, Schwitzen und Schmerzen umfassen und sprechen nicht auf Levodopa an. Vor der schrittweisen Reduktion und dem Absetzen von Pramipexol sollten die Patienten über mögliche Entzugssymptome aufgeklärt werden. Die Patienten sind während der schrittweisen Reduktion und des Absetzens engmaschig zu überwachen. Bei schweren und/oder anhaltenden Entzugssymptomen kann eine vorübergehende erneute Gabe von Pramipexol in der niedrigsten wirksamen Dosis in Betracht gezogen werden.

Augmentation

In der Fachliteratur gibt es Hinweise darauf, dass die Behandlung des Restless-Legs-Syndroms mit dopaminergen Arzneimitteln zu einer Augmentation führen kann. Eine Augmentation bedeutet, dass die Symptome früher am Abend (oder sogar am Nachmittag) auftreten, dass vermehrt Symptome auftreten, und dass von den Symptomen weitere Extremitäten betroffen sind. Die Augmentation wurde in einer kontrollierten klinischen Studie über 26 Wochen gesondert untersucht. Bei 11,8 % der Patienten in der Pramipexol-Gruppe (N=152) und 9,4 % der Patienten in der Placebo-Gruppe (N=149) trat eine Augmentation auf. Eine Kaplan-Meier-Analyse der Zeit bis zum Auftreten einer Augmentation zeigte zwischen der Pramipexol- und der Placebo-Gruppe keinen signifikanten Unterschied.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Plasmaproteinbindung

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

Inhibitoren bzw. Kompetitoren des aktiven renalen Eliminationswegs

Cimetidin reduziert die renale Clearance von Pramipexol um annähernd 34 %, wahrscheinlich durch Hemmung des kationischen sekretorischen Transportsystems der renalen Tubuli. Deshalb können Arzneimittel, die die aktive renale Tubulussekretion hemmen oder auf diesem Wege 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 Pramipexoldosis sollte in Betracht gezogen werden, wenn diese Arzneimittel zusammen mit Glepark verabreicht werden.

Kombination mit Levodopa

Bei kombinierter Gabe von Glepark und Levodopa wird empfohlen, während einer Dosiserhöhung von Glepark 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 Abschnitt 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 Wirkungen erwartet werden können.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Auswirkungen auf Schwangerschaft und Stillzeit wurden 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). Glepark sollte in 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 Wirkstoffs in der Milch höher als im Plasma.

Da keine Daten von klinischen Studien am Menschen vorliegen, sollte Glepark während der Stillzeit nicht eingenommen werden. Ist eine Anwendung unumgänglich, sollte abgestillt werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten beim Menschen oder aus vorklinischen Untersuchungen zur Fertilität vor.

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

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

Halluzinationen oder Müdigkeit können auftreten.

Patienten, die mit Glepark 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 Lebensgefahr aussetzt (z. B. Bedienen von Maschinen), bis diese wiederkehrenden Einschlafereignisse und Schläfrigkeit nicht mehr auftreten (siehe auch Abschnitte 4.4, 4.5 und 4.8)

4.8 Nebenwirkungen

Basierend auf der Analyse von gepoolten placebo-kontrollierten Studien mit insgesamt 1.923 Patienten unter Pramipexol und 1.354 Patienten unter Placebo, wurden Nebenwirkungen in beiden Gruppen häufig berichtet. 63 % der Patienten unter Pramipexol und 52 % der Patienten unter Placebo berichteten wenigstens eine Nebenwirkung.

Die Mehrheit der Nebenwirkungen beginnen üblicherweise bald nach Therapiebeginn und die meisten neigen dazu, sich bei fortgesetzter Therapie zurückzubilden.

Innerhalb der Systemorganklassen wurden die Nebenwirkungen entsprechend ihrer Häufigkeit (erwartete Zahl der Patienten, bei denen die Reaktion eintritt) in folgende Kategorien aufgelistet:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
- Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
- Sehr selten (< 1/10.000)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Häufigste Nebenwirkungen bei Patienten mit Morbus Parkinson

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-Salz erhöht (siehe Abschnitt 4.2). Eine häufiger auftretende Nebenwirkung bei Kombination mit Levodopa war Dyskinesie. Hypotonie kann zu Behandlungsbeginn auftreten, besonders dann, wenn die Dosistitration von Pramipexol zu schnell erfolgt.

Tabelle 1: Morbus Parkinson

Systemorgan- klasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Lungenentzündung		
Endokrine Erkrankungen			inadäquate ADH-Sekretion ¹		
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit Halluzinationen abnorme Träume Verwirrtheits- zustand Verhaltens- auffälligkeiten im Sinne von Impulskontroll- störungen und zwanghaftem Verhalten	zwanghaftes Einkaufen pathologisches Spielen (Spielsucht) Ruhelosigkeit Hypersexualität Wahnvorstellungen Störungen der Libido Wahn Delir Essattacken ¹ Hyperphagie ¹	Manie	
Erkrankungen des Nerven- systems	Somnolenz Schwindel Dyski- nesien	Kopfschmerzen	plötzliches Einschlafen Amnesie Hyperkinesie Synkope		

Systemorgan- klasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Nicht bekannt
Augen- erkrankungen		Sehstörungen einschließlich Doppeltsehen verschwommenes Sehen verminderte Sehschärfe			
Herz- erkrankungen			Herzversagen ¹		
Gefäß- erkrankungen		Hypotonie			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Dyspnoe Schluckauf		
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts	Übelkeit	Obstipation Erbrechen			
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- zellgewebes			Überempfindlichkeits- reaktionen Pruritus Hautausschlag		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs- ort		Müdigkeit periphere Ödeme			Dopaminagonisten- entzugssyndrom einschließlich Apathie, Angst, Depression, Müdigkeit, Schwitzen und Schmerzen
Untersuchungen		Gewichtsabnahme einschließlich vermindertem Appetit	Gewichtszunahme		

¹ Diese Nebenwirkung wurde nach der Markteinführung beobachtet. Mit 95 %iger Sicherheit ist die Häufigkeits-
kategorie 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.

Häufigste Nebenwirkungen bei Patienten mit Restless-
Legs-Syndrom

Die am häufigsten (≥ 5 %) berichteten Nebenwirkungen bei
mit Pramipexol behandelten Patienten mit Restless-Legs-
Syndrom im Vergleich zu Placebo waren Übelkeit, Kopf-
schmerzen, Schwindel und Müdigkeit. Übelkeit und
Müdigkeit wurden bei mit Pramipexol behandelten
weiblichen Patienten häufiger (20,8 % bzw. 10,5 %)
berichtet als bei männlichen Patienten (6,7 % bzw. 7,3 %).

Tabelle 2: Restless-Legs-Syndrom

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Lungenentzündung ¹	
Endokrine Erkrankungen			inadäquate ADH- Sekretion ¹	

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Nicht bekannt
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit abnorme Träume	Ruhelosigkeit Verwirrtheitszustand Halluzinationen Störungen der Libido Wahnvorstellungen ¹ Hyperphagie ¹ Wahn ¹ Manie ¹ Delir ¹ Verhaltensauffälligkeiten im Sinne von Impulskontrollstörungen und zwanghaftem Verhalten ¹ (wie zwanghaftes Einkaufen, pathologisches Spielen, Hypersexualität, Essattacken)	
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen Schwindel Somnolenz	plötzliches Einschlafen Synkope Dyskinesien Amnesie ¹ Hyperkinese ¹	
Augenerkrankungen			Sehstörungen einschließlich verminderte Sehschärfe Doppeltsehen verschwommenes Sehen	
Herzerkrankungen			Herzversagen ¹	
Gefäßerkrankungen			Hypotonie	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Dyspnoe Schluckauf	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Obstipation Erbrechen		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Überempfindlichkeitsreaktionen Pruritus Hautausschlag	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit	periphere Ödeme	Dopaminagonistenentzugssyndrom einschließlich Apathie, Angst, Depression, Müdigkeit, Schwitzen und Schmerzen
Untersuchungen			Gewichtsabnahme einschließlich vermindertem Appetit Gewichtszunahme	

¹ Diese Nebenwirkung wurde nach der Markteinführung beobachtet. Mit 95 %iger Sicherheit ist die Häufigkeitskategorie nicht höher als gelegentlich, sondern kann niedriger sein. Eine präzise Häufigkeitsschätzung ist nicht möglich, da diese Nebenwirkung nicht in einer Datenbank für klinische Studien bei 1.395 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

Bei Patienten, die mit Dopaminagonisten einschließlich Pramipexol behandelt wurden, können pathologisches Spielen (Spielsucht), gesteigerte Libido, Hypersexualität, übermäßiges Einkaufen oder Geldausgeben, Essattacken und Esssucht auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

In einer retrospektiven Querschnitts- und Fallkontroll-Screeningstudie unter Beteiligung von 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 Spielsucht, Kaufzwang, Essattacken und zwanghaftes sexuelles Verhalten (Hypersexualität). Mögliche unabhängige Risikofaktoren für Impulskontrollstörungen umfassten die Behandlung mit dopaminergen Substanzen, insbesondere in höheren Dosen, niedrigeres Lebensalter (≤ 65 Jahre), Ehelosigkeit und eine selbst berichtete Familienanamnese von Spielsucht.

Dopaminagonistenentzugssyndrom

Bei der schrittweisen Reduzierung oder beim Absetzen von Dopaminagonisten wie Pramipexol können nicht-motorische Nebenwirkungen auftreten. Zu den Symptomen gehören Apathie, Angst, Depression, Müdigkeit, Schwitzen und Schmerzen (siehe Abschnitt 4.4).

Herzversagen

In klinischen Studien und Erfahrungen nach der Markteinführung wurde Herzversagen bei Patienten mit Pramipexol berichtet. In einer pharmakoepidemiologischen Studie war die Anwendung von Pramipexol im Vergleich zur Nicht-Einnahme von Pramipexol mit einem erhöhten Risiko für Herzversagen assoziiert (beobachtetes Risikoverhältnis 1,86; 95 %-Konfidenzintervall: 1,21 bis 2,85).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Klinische Erfahrungen mit massiver Überdosierung liegen nicht vor. Zu erwarten sind Nebenwirkungen, die mit dem pharmakodynamischen Profil von Dopaminagonisten zusammenhängen, wie Übelkeit, Erbrechen, Hyperkinesie, Halluzinationen, Agitation und Hypotonie.

Ein Antidot zur Behandlung einer Überdosierung von Dopaminagonisten ist nicht bekannt. Treten Symptome einer zentralnervösen Stimulation auf, so kann die Verabreichung eines Neuroleptikums angezeigt sein. Zur Behandlung der Überdosierung können neben Magenspülungen, intravenöser Flüssigkeitsgabe, Gabe von Aktivkohle und EKG-Überwachung erforderlich sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Dopaminagonist, Antiparkinsonmittel

ATC-Code: N04BC05

Wirkmechanismus

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

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

Der Wirkmechanismus von Pramipexol bei der Behandlung des Restless-Legs-Syndroms ist nicht bekannt. Neuropharmakologische Hinweise deuten darauf hin, dass das primäre dopaminerge System betroffen ist.

Pharmakodynamische Wirkungen

Untersuchungen an Probanden zeigten eine dosisabhängige Verringerung der Prolaktinkonzentration. In einer klinischen Studie mit gesunden Probanden, bei denen die Titration mit Pramipexol-Retardtabletten rascher als empfohlen (alle 3 Tage) bis auf 3,15 mg Pramipexol-Base (4,5 mg des Pramipexol-Salzes) pro Tag erfolgte, wurden Anstieg von Blutdruck und Pulsfrequenz beobachtet. Dieser Effekt wurde in Studien an Patienten nicht beobachtet.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Morbus Parkinson

Glepark lindert die Anzeichen und Symptome der idiopathischen Parkinson-Krankheit. Placebo-kontrollierte klinische Studien umfassten etwa 1.800 Patienten (Stadium I-V nach Hoehn und Yahr), die mit Pramipexol behandelt wurden. Von diesen waren etwa 1.000 in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien; sie erhielten eine begleitende Therapie mit Levodopa und litten an motorischen Störungen.

In den kontrollierten klinischen Studien blieb die Wirksamkeit im Frühstadium und im fortgeschrittenen Stadium des Morbus Parkinson von Pramipexol ca. 6 Monate erhalten. In offenen Langzeitstudien, die mehr als 3 Jahre andauerten, gab es keine Anzeichen einer abnehmenden Wirksamkeit.

In einer kontrollierten, doppelblinden klinischen Studie über 2 Jahre zeigte eine Erstbehandlung mit Pramipexol verglichen mit einer Erstbehandlung mit Levodopa eine

jeweils signifikante Verzögerung des Einsetzens und Reduzierung der Häufigkeit von motorischen Komplikationen. Diese Verzögerung der motorischen Komplikationen durch Pramipexol ist abzuwägen gegen eine stärkere Verbesserung der motorischen Funktion durch Levodopa (bezogen auf die mittlere Änderung auf der UPDRS-Skala).

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 von Patienten mit Morbus Parkinson in Betracht gezogen werden.

Kinder und Jugendliche

Die europäische Arzneimittel-Agentur hat Pramipexol von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Gruppierungen bei Morbus Parkinson freigestellt (siehe Abschnitt 4.2 über Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Restless-Legs-Syndrom

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

Die mittleren Veränderungen des Ausgangswerts im Bewertungsbogen zum Restless-Legs-Syndrom (IRLS) sowie in der Clinical Global Impression Improvement Scale (CGI-I) waren primäre Wirksamkeitskriterien. Für beide primäre Endpunkte wurden statistisch signifikante Unterschiede für die Pramipexol-Gruppen mit den Dosierungen 0,25 mg, 0,5 mg und 0,75 mg Pramipexol-Salz im Vergleich zu Placebo beobachtet. Nach einer Behandlung über 12 Wochen kam es zu einer Verbesserung des Ausgangswertes des IRLS-Scores von 23,5 auf 14,1 Punkte für Placebo und 23,4 auf 9,4 Punkte für Pramipexol (Dosisgruppen kombiniert). Die angepasste mittlere Differenz betrug -4,3 Punkte (KI 95 % -6,4; -2,1 Punkte, p-Wert < 0,0001). Die CGI-I-Ansprechraten (verbessert, sehr stark verbessert) betragen 51,2 % und 72,0 % für Placebo bzw. Pramipexol (Differenz 20 %; KI 95 %: 8,1 %; 31,8 %, p < 0,0005). Eine Wirksamkeit wurde unter 0,088 mg Pramipexol-Base (0,125 mg Pramipexol-Salz) pro Tag nach der ersten Behandlungswoche beobachtet.

In einer placebokontrollierten 3-wöchigen polysomnographischen Studie reduzierte Pramipexol die Anzahl der periodischen Beinbewegungen während des Liegens im Bett signifikant.

Die längerfristige Wirksamkeit wurde in einer placebo-kontrollierten klinischen Studie untersucht. Nach 26 Behandlungswochen fand sich eine korrigierte mittlere Reduktion der IRLS-Gesamtbewertung um 13,7 Punkte in der Pramipexol- beziehungsweise 11,1 Punkte in der Placebo-Gruppe mit einem statistisch signifikanten (p=0,008) mittleren Behandlungsunterschied von -2,6. Die CGI-I-Responddraten (deutlich gebessert, sehr deutlich gebessert) betragen 50,3 % (80/159) für Placebo beziehungsweise 68,5 % (111/162) für Pramipexol

(p=0,001). Dies entspricht einer notwendigen Anzahl der Behandlungen (NNT) von 6 Patienten (95 % CI: 3,5 bis 13,4).

Kinder und Jugendliche

Die europäische Arzneimittel-Agentur hat Pramipexol von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Gruppierungen bei Restless-Legs-Syndrom zurückgestellt (siehe Abschnitt 4.2 über 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, placebo-kontrollierten Studie mit flexibler Dosierung untersucht. Insgesamt 63 Patienten wurden randomisiert (43 Pramipexol, 20 Placebo). Der primäre Endpunkt war eine Änderung des Ausgangswertes auf der TTS-Skala (Gesamt Tick-Skala = Total Tic Score) der YGTSS (Yale Global Tic Schweregrad Skala). Im Vergleich zu Placebo wurde für Pramipexol kein Unterschied beobachtet, weder bezüglich des primären Endpunktes noch für einen der sekundären Wirksamkeits-Endpunkte einschließlich YGTSS-Gesamtwert, PGI-I (Patient Global Impression of Improvement), CGI-I (Clinical Global Impression of Improvement) oder CGI-S (Clinical Global Impression of Severity of Illness). Zu Nebenwirkungen, welche mindestens in 5 % der Patienten in der Pramipexol-Gruppe auftraten und häufiger bei den mit Pramipexol behandelten Patienten als in der Placebo-Gruppe waren, gehörten: Kopfschmerzen (27,9 %, Placebo 25,0 %), Somnolenz (7,0 %, Placebo 5,0 %), Übelkeit (18,6 %, Placebo 10,0 %), Erbrechen (11,6 %, Placebo 0,0 %), Oberbauchbeschwerden (7,0 %, Placebo 5,0 %), orthostatische Hypotonie (9,3 %, Placebo 5,0 %), Muskelschmerzen (9,3 %, Placebo 5,0 %), Schlafstörungen (7,0 %, Placebo 0,0 %), Dyspnoe (7,0 %, Placebo 0,0 %), und Infektionen der oberen Atemwege (7,0 %, Placebo 5,0 %). Andere signifikante unerwünschte Ereignisse, welche bei Patienten, die Pramipexol erhielten, zum Abbruch der Einnahme der Studienmedikation führten, waren Verwirrtheit, 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 beträgt > 90 %. Maximale Plasmakonzentrationen treten nach 1 - 3 Stunden auf. Bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme verringert sich zwar die Resorptionsrate, die Gesamtresorption von Pramipexol bleibt jedoch gleich. Pramipexol verfügt über eine lineare Kinetik. Die Plasmaspiegel weisen je nach Patient 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 8-fache der Plasmakonzentration).

Biotransformation

Pramipexol wird beim Menschen nur in sehr geringem Maße metabolisiert.

Elimination

Die renale Exkretion von unverändertem Pramipexol stellt den wesentlichsten Eliminationsweg dar. Etwa 90 % des ¹⁴C-markierten Arzneimittels werden über die Nieren ausgeschieden, weniger als 2 % finden sich in den Fäzes. Die Gesamt-Clearance von Pramipexol beträgt ca. 500 ml/min und die renale Clearance beträgt etwa 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 des Arzneimittels resultierte.

Eine Abnahme des diastolischen und systolischen Blutdrucks und der Herzfrequenz wurden beim Minischwein beobachtet. Eine Tendenz zur Blutdruck senkenden 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 der Ratte für den Embryo toxisch. Wegen der Auswahl der Tierart und der limitierten untersuchten Parametern konnten die 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. Dieser Befund ist für den Menschen klinisch nicht relevant. Dieselbe Studie zeigte auch, dass Pramipexol bei einer Dosierung von 2 mg/kg (der Salzform) und höher mit einer Retinadegeneration bei Albinoratten assoziiert war. Letzteres wurde bei pigmentierten Ratten nicht beobachtet, auch nicht in einer 2 Jahre dauernden Karzinogenitätsstudie bei Albinomäusen oder anderen untersuchten Spezies.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Mannitol (E421)
Maisstärke
Povidon K30 (E1201)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) (E470b)

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.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Aluminium-Blisterpackung

Packungsgrößen: 30, 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

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31
82194 Gröbenzell

8. ZULASSUNGSNUMMERN

0,088 mg Tabletten: 72059.00.00
0,18 mg Tabletten: 72060.00.00
0,35 mg Tabletten: 72061.00.00
0,7 mg Tabletten: 72062.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 05.07.2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
30.06.2014

10. STAND DER INFORMATION

März 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig