

WIRKPROFIL SIFROL[®] RETARD

Eine Kurzinformation zur Retardtablette Pramipexol

Substanz und Indikation

Sifrol[®] Retardtabletten enthalten den Wirkstoff Pramipexol in Form von Pramipexoldihydrochlorid. Der non-ergoline Dopaminagonist ist zugelassen für die symptomatische Behandlung des idiopathischen Morbus Parkinson, allein (ohne L-Dopa) oder in Kombination mit Levodopa, während des gesamten

Krankheitsverlaufs bis hin zu fortgeschrittenen Stadien, in denen die Wirkung von L-Dopa nachlässt oder unregelmäßig wird und Schwankungen in der therapeutischen Wirkung auftreten („End-of-dose“- oder „On-off“-Phänomene).¹

Dosierungen und Packungsgrößen

Die „Sifrol[®] Retardtabletten“ sind in folgenden Dosierungen erhältlich:

Dosierung Pramipexol (mg Base)	Packungsgröße (Anzahl Retardtabletten)		
	10	30	100
0,264 mg	+		
0,52 mg		+	+
1,05 mg		+	+
1,57 mg		+	+
2,10 mg		+	+
2,62 mg		+	+
3,15 mg		+	+

Pharmakologie

Pramipexol ist ein non-ergoliner Dopaminagonist, der mit hoher Selektivität und Spezifität an Dopaminrezeptoren der D₂-Subfamilie bindet, bevorzugt an deren D₃-Rezeptoren im limbischen System und im frontalen Cortex.¹ Im Parkinson-Frühstadium hemmt Pramipexol die kompensatorisch überschießende Dopaminsynthese und -freisetzung durch Stimulierung präsynaptischer D₂-Autorezeptoren. Im Spätstadium fördert Pramipexol die versiegende Dopaminsynthese durch Stimulierung und Modulierung postsynaptischer D₃- und D₂-Rezeptoren. Diese beeinflussen u.a. die Initialisierung und Koordination willkürlicher Muskelaktivitäten.² Die Hemmung cholinergischer Neu-

ronen im Striatum bewirkt eine deutliche Besserung der motorischen Kernsymptome der Parkinson-Erkrankung (Rigor, Tremor, Akinese).

Zudem zeigt Pramipexol positive Effekte auf nicht-motorische Symptome der Parkinson-Erkrankung. Viele Parkinson-Patienten leiden an einer Depression – für Pramipexol werden antidepressive und antianhedone Wirkungen beschrieben, die vermutlich über cortico-frontale D₃-Rezeptoren erfolgen. Dieser antidepressive Effekt gilt als eigenständige Wirkung von Pramipexol. Dopaminagonisten wie Pramipexol können bei Morbus Parkinson daher eine Alternative zu Antidepressiva sein.³

Wirksamkeit

Das gute Wirksamkeitsprofil von Pramipexol findet sich auch bei der Retardform wieder. Die Darreichungsform zeigt in den klinischen Zulassungsstudien bei Patienten in frühen und späten Erkrankungsstadien, dass bei vergleichbarer Wirksamkeit und Verträglichkeit zur dreimal täglichen Gabe eine 1:1-Dosisumstellung auf die einmal tägliche Gabe der Retardform über Nacht möglich ist^{4,6}, denn Sifrol® Retard

- zeigt einen gleichmäßigen, zuverlässigen Wirkspiegel über 24 Stunden, ohne relevante Spiegelschwankungen.⁷
- hat eine vergleichbare Bioäquivalenz für alle relevanten pharmakokinetischen Parameter (C_{max} , C_{pre} , AUC) wie die 3x tägliche Gabe.⁷
- erweist sich durch die lineare Dosis-Proportionalität als gut steuerbar (linearer Anstieg der Plasma-Spitzenkonzentrationen im gesamten therapeutischen Dosisbereich), unabhängig von der Nahrungsaufnahme.^{7,8}

Bei Patienten mit fortgeschrittener Parkinson-Erkrankung und motorischen Komplikationen unter L-Dopa konnte durch die tägliche Einmalgabe der Retardtablette über 18 Wochen eine vergleichbar zuverlässige Wirkung wie durch die 3x tägliche Pramipexol-Gabe erreicht werden⁶; die Erhaltungstherapie im Frühstadium über 33 Wochen zeigte ebenfalls vergleichbare Verbesserung von Motorik und Alltagsaktivität).⁹

Aus Sicht der Patienten, Angehörigen und behandelnden Ärzte hat die Retardtablette gegenüber der herkömmlichen 3x täglichen Gabe von Pramipexol deutliche Vorteile:

Die Einmalgabe vereinfacht das Therapieschema, verringert die Tablettenlast der Patienten und erleichtert den Alltag. Dies kann dazu beitragen, die Compliance zu verbessern¹⁰ und somit langfristig den Therapieerfolg zu unterstützen.¹¹

Verträglichkeit

Retardiertes Pramipexol zeigt in den klinischen Studien eine vergleichbare Verträglichkeit wie unretardiertes Pramipexol. Sowohl bei fortgeschrittener Parkinson-Erkrankung als auch im Frühstadium zeigten sich in den klinischen Studien keine relevanten Unterschiede bzw. wurden keine neuen Nebenwirkungen unter der neuen Retardtablette dokumentiert.^{1,6} Wie

bei allen Dopaminagonisten gehören gastrointestinale Störungen wie Übelkeit und Erbrechen zu den häufigen Nebenwirkungen, diese sind in der Mehrzahl leicht bis moderat ausgeprägt, treten oft nur zu Therapiebeginn auf und reduzieren sich bzw. verschwinden im weiteren Therapieverlauf.¹

Literatur

1. Fachinformation Sifrol® Retard, Stand Juni 2011.
2. Anon. InterPro IPR001620 Dopamine D₃ receptor. EMBL-EBI European Bioinformatics Institute 2005; Available at: <http://www.ebi.ac.uk/interproDisplayProEntry?ac=IPR001620>.
3. Barone P et al. Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010; 9(6):573-80. Epub 2010 May 7.
4. Poewe W et al., Extended-release pramipexole in early Parkinson disease: a 33-week randomized controlled trial. *Neurology*, Prepublished online August 10, 2011, doi: 10.1212/WNL.0b013e31822affb0 *Neurology* 2011; 77:759-766.
5. Rascol O et al., Efficacy, safety, and tolerability of overnight switching from immediate- to once daily extended-release pramipexole in early Parkinson's disease. *Movement Disorders*, doi: 10.1002/mds.23262 *Mov Disord* 2010; 25(14):2326-2332.
6. Schapira AHV et al., Extended-release pramipexole in advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Neurology*, Prepublished online August 10, 2011, doi: 10.1212/WNL.0b013e31822affdb *Neurology* 2011; 77:767-774.
7. Koenen-Bergmann M et al. A multiple rising-dose bioequivalence phase I study with a pramipexole extended-release (ER) formulation. *Eur J Neurol* 2008;15(Suppl 3):97(P1248).
8. Haertter S et al. A single-dose five-way crossover study to establish an in vitro/ in vivo correlation (IVIVC) for oral extended-release (ER) formulations of 0,375 mg pramipexole. 12th Congress of the EFNS, Madrid, Spain, 23-26 August 2008 (P1244).
9. Salin L et al., Poster presented at AAN 61st Annual Meeting Seattle, Washington, USA, 25.04.-02.05.2009
10. Hauser RA et al., Randomized, double-blind, multicenter evaluation of pramipexole extended release once daily in early Parkinson's disease. *Movement Disorders*, doi: 10.1002/mds.23317 *Mov Disord* 2010; 25:2542-2549.
11. Grosset D et al., Adherence to antiparkinson medication in a multicenter European study. *Mov Disord* 2009; 24(6):826-8324.

Sifrol® 0,26 mg Retardtabletten/ Sifrol® 0,52 mg Retardtabl./ Sifrol® 1,05 mg Retardtabl./ Sifrol® 1,57 mg Retardtabl./ Sifrol® 2,1 mg Retardtabl./ Sifrol® 2,62 mg Retardtabl./ Sifrol® 3,15 mg Retardtabl. - Wirkstoff: Pramipexoldihydrochlorid 1 H₂O. Verschreibungspflichtig. **Zusammensetzung:** Arzneilich wirksamer Bestandteil: Sifrol® 0,26 mg Retardtabl.: 1 Tbl. enthält 0,375 mg Pramipexoldihydrochlorid 1 H₂O, entsprechend 0,26 mg Pramipexol. Sifrol® 0,52 mg Retardtabl.: 1 Tbl. enthält 0,75 mg Pramipexoldihydrochlorid 1 H₂O, entsprechend 0,52 mg Pramipexol. Sifrol® 1,05 mg Retardtabl.: 1 Tbl. enthält 1,5 mg Pramipexoldihydrochlorid 1 H₂O, entsprechend 1,05 mg Pramipexol. Sifrol® 1,57 mg Retardtabl.: 1 Tbl. enthält 2,25 mg Pramipexoldihydrochlorid 1 H₂O, entsprechend 1,57 mg Pramipexol. Sifrol® 2,1 mg Retardtabl.: 1 Tbl. enthält 3 mg Pramipexoldihydrochlorid 1 H₂O, entsprechend 2,1 mg Pramipexol. Sifrol® 2,62 mg Retardtabl.: 1 Tbl. enthält 3,75 mg Pramipexoldihydrochlorid 1 H₂O, entsprechend 2,62 mg Pramipexol. Sifrol® 3,15 mg Retardtabl.: 1 Tbl. enthält 4,5 mg Pramipexoldihydrochlorid 1 H₂O, entsprechend 3,15 mg Pramipexol. **Sonstige Bestandteile:** Hypromellose 2208, Maisstärke, wasserfreies hochdisperses Siliziumdioxid, Carbomer 941, Magnesiumstearat. **Anwendungsgebiete:** SIFROL®-Retardtabletten sind bei Erw. angezeigt zur symptomatischen Behandlung des idiopathischen Morbus Parkinson, allein (ohne L-Dopa) 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). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** Auftreten können: Pathologisches Spielen (Spielsucht), zwanghaftes Einkaufen, Wahnvorstellungen, Hypersexualität, Störungen der Libido, Essattacken, Hyperphagie, Gewichtszunahme, Herzversagen, Hyperkinesie, Ruhelosigkeit, Amnesie, Synkope, plötzliches Einschlafen, Lungenentzündung, Dyspnoe, Schluckauf, Überempfindlichkeitsreaktionen, Pruritus, Hautausschlag. Sehr häufig (≥10%): Übelkeit, Dyskinesien, Somnolenz, Schwindel. Häufig (1 - 10%): Gewichtsabnahme einschl. vermindertem Appetit, Obstipation, Erbrechen, Müdigkeit, periphere Ödeme, Kopfschmerzen, Verwirrheitszustand, Halluzinationen, Hypotonie, Schlaflosigkeit, Verhaltensauffälligkeiten im Sinne von Impulskontrollstörungen und zwanghaftem Verhalten, abnorme Träume, Sehstörungen einschließlich Doppeltsehen, Verschwommensehen und verminderter Sehschärfe. Hypotonie kann zu Behandlungsbeginn auftreten, besonders dann, wenn die Dosis titration von Pramipexol zu schnell erfolgt. Pramipexol wird mit übermäßiger Schläfrigkeit (Somnolenz) und plötzlichem Einschlafen in Verbindung gebracht. Die Inzidenz für Somnolenz ist bei Tagesdosen über 1,1 mg Pramipexolbase erhöht. Häufige Nebenwirkungen bei Kombination mit Levodopa waren Dyskinesien. **Hinweis:** Weitere Einzelheiten enthält die Fach- bzw. Gebrauchsinformation, deren aufmerksame Durchsicht wir empfehlen. Arzneimittel unzugänglich für Kinder aufbewahren. Stand Juni 2011