

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pramipexol EG 0,26 mg tabletten met verlengde afgifte
Pramipexol EG 0,52 mg tabletten met verlengde afgifte
Pramipexol EG 1,05 mg tabletten met verlengde afgifte
Pramipexol EG 1,57 mg tabletten met verlengde afgifte
Pramipexol EG 2,10 mg tabletten met verlengde afgifte
Pramipexol EG 2,62 mg tabletten met verlengde afgifte
Pramipexol EG 3,15 mg tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 0,375 mg pramipexoldihydrochloridemonohydraat equivalent aan 0,26 mg pramipexol.
Elke tablet met verlengde afgifte bevat 0,75 mg pramipexoldihydrochloridemonohydraat equivalent aan 0,52 mg pramipexol.
Elke tablet met verlengde afgifte bevat 1,5 mg pramipexoldihydrochloridemonohydraat equivalent aan 1,05 mg pramipexol.
Elke tablet met verlengde afgifte bevat 2,25 mg pramipexoldihydrochloridemonohydraat equivalent aan 1,57 mg pramipexol.
Elke tablet met verlengde afgifte bevat 3 mg pramipexoldihydrochloridemonohydraat equivalent aan 2,1 mg pramipexol.
Elke tablet met verlengde afgifte bevat 3,75 mg pramipexoldihydrochloridemonohydraat equivalent aan 2,62 mg pramipexol.
Elke tablet met verlengde afgifte bevat 4,5 mg pramipexoldihydrochloridemonohydraat equivalent aan 3,15 mg pramipexol.

Let op:

Pramipexoldoses die in de literatuur gepubliceerd zijn, verwijzen naar de zoutvorm.

Daarom zullen de doses in termen van zowel de base- als de zoutvorm (tussen haakjes) van pramipexol worden uitgedrukt.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte.

Pramipexol EG 0,26 mg tabletten met verlengde afgifte: De tabletten van 9 mm zijn wit of bijna wit, rond, met vlak oppervlak, hebben afgeschuinde randen en zijn gemarkeerd met 026 aan één zijde.
Pramipexol EG 0,52 mg tabletten met verlengde afgifte: De tabletten van 10 mm zijn wit of bijna wit, rond, biconvex en gemarkeerd met 052 aan één zijde.
Pramipexol EG 1,05 mg tabletten met verlengde afgifte: De tabletten van 10 mm zijn wit of bijna wit, rond, biconvex en gemarkeerd met 105 aan één zijde.
Pramipexol EG 1,57 mg tabletten met verlengde afgifte: De tabletten van 10 mm zijn wit of bijna wit, rond, biconvex en gemarkeerd met 157 aan één zijde.
Pramipexol EG 2,1 mg tabletten met verlengde afgifte: De tabletten van 10 mm zijn wit of bijna wit, rond, biconvex en gemarkeerd met 210 aan één zijde.
Pramipexol EG 2,62 mg tabletten met verlengde afgifte: De tabletten van 10 mm zijn wit of bijna wit, rond, biconvex en gemarkeerd met 262 aan één zijde.
Pramipexol EG 3,15 mg tabletten met verlengde afgifte: De tabletten van 11 mm zijn wit of bijna wit, rond, met vlak oppervlak, hebben afgeschuinde randen en zijn gemarkeerd met 315 aan één zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Pramipexol EG is geïndiceerd bij volwassenen voor de behandeling van tekenen en symptomen van de idiopathische ziekte van Parkinson, alleen (zonder levodopa) of in combinatie met levodopa, d.w.z. wanneer tijdens het verloop van de ziekte, in latere stadia, het effect van levodopa afneemt of inconsistent wordt en schommelingen in het therapeutische effect optreden (eind van de dosis of “on-off”-schommelingen).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Pramipexol EG tabletten met verlengde afgifte zijn een orale vorm van pramipexol voor eenmaal daags gebruik.

Dosering

Aanvangsbehandeling

De doseringen dienen geleidelijk te worden opgebouwd, te beginnen met een aanvangsdosis van 0,26 mg base (0,375 mg zout) per dag, en dan elke 5-7 dagen te worden verhoogd. Zolang de patiënten geen last hebben van onverdraaglijke bijwerkingen, dient de dosis te worden getitreerd om een maximaal therapeutisch effect te verkrijgen.

Week	Dagelijkse dosis (mg base)	Dagelijkse dosis (mg zout)
1	0,26	0,375
2	0,52	0,75
3	1,05	1,5

Indien een verdere dosisverhoging noodzakelijk is, dient de dagelijkse dosis te worden verhoogd met wekelijkse intervallen met 0,52 mg base (0,75 mg zout) tot een maximumdosis van 3,15 mg base (4,5 mg zout) per dag. Er dient echter te worden opgemerkt dat de incidentie van slaperigheid toeneemt bij doseringen hoger dan 1,05 mg base (1,5 mg zout) per dag (zie rubriek 4.8).

Patiënten die al pramipexol tabletten innemen, kunnen van de ene op de andere dag overstappen op pramipexol tabletten met verlengde afgifte aan dezelfde dagelijkse dosis. Na de overstap op pramipexol tabletten met verlengde afgifte kan de dosis worden aangepast afhankelijk van de therapeutische respons van de patiënt (zie rubriek 5.1).

Onderhoudsbehandeling

De individuele dosis pramipexol moet liggen tussen 0,26 mg base (0,375 mg zout) tot een maximum van 3,15 mg base (4,5 mg zout) per dag. Gedurende de dosisescalatie in centrale studies werd een werkzaamheid waargenomen die begon bij een dagelijkse dosis van 1,05 mg base (1,5 mg zout). Verdere dosisaanpassingen dienen te worden gedaan op basis van de klinische respons en het optreden van bijwerkingen. In klinische studies werd ongeveer 5 % van de patiënten behandeld met doses van minder dan 1,05 mg base (1,5 mg zout). In een gevorderd stadium van de ziekte van Parkinson kunnen pramipexoldoses hoger dan 1,05 mg base (1,5 mg zout) per dag nuttig zijn bij patiënten waar een vermindering van de dosis levodopa wordt beoogd. Het wordt aanbevolen de dosis levodopa te verlagen zowel tijdens de dosisverhoging als tijdens de onderhoudsbehandeling met pramipexol, afhankelijk van de reacties van elke patiënt afzonderlijk (zie rubriek 4.5).

Gemiste dosis

Wanneer de inname van een dosis is gemist, moeten de pramipexol tabletten met verlengde afgifte binnen 12 uur na het vast ingeplande tijdstip worden ingenomen. Na 12 uur moet de gemiste dosis worden weggelaten en moet de volgende dosis de volgende dag op het volgende vast ingeplande

tijdstip worden ingenomen.

Staken van de behandeling

Het abrupt stoppen van een dopaminerge behandeling kan leiden tot de ontwikkeling van een maligne neurolepticasyndroom of een dopamine-agonist onttrekkingssyndroom. Pramipexol dient te worden afgebouwd met een hoeveelheid van 0,52 mg base (0,75 mg zout) per dag totdat de dagelijkse dosis is verminderd tot 0,52 mg base (0,75 mg zout). Daarna dient de dosis te worden verlaagd met 0,26 mg base (0,375 mg zout) per dag (zie rubriek 4.4). Een dopamine-agonistonttrekkingssyndroom zou nog steeds kunnen optreden tijdens het afbouwen van de dosering, en een tijdelijke verhoging van de dosering zou nodig kunnen zijn alvorens het afbouwen te hervatten (zie rubriek 4.4).

Bijzondere patiënten

Nierinsufficiëntie

De eliminatie van pramipexol is afhankelijk van de nierfunctie. Het volgende dosisschema wordt voorgesteld:

Patiënten met een creatinineklaring groter dan 50 ml/min hebben geen reductie nodig van de dagelijkse dosis of doseringsfrequentie.

Bij patiënten met een creatinineklaring tussen 30 en 50 ml/min dient de behandeling te worden gestart met 0,26 mg pramipexol tabletten met verlengde afgifte om de andere dag. Voorzichtigheid is geboden en de therapeutische respons en tolerantie moeten zorgvuldig worden beoordeeld voordat deze na een week wordt verhoogd tot een dagelijkse dosering. Indien een verdere dosisverhoging noodzakelijk is, dienen de doses met wekelijkse intervallen te worden verhoogd met 0,26 mg pramipexolbase tot een maximumdosis van 1,57 mg pramipexolbase (2,25 mg zout) per dag.

De behandeling van patiënten met een creatinineklaring van minder dan 30 ml/min met pramipexol tabletten met verlengde afgifte wordt niet aanbevolen, omdat er geen gegevens beschikbaar zijn voor deze patiëntenpopulatie. Het gebruik van pramipexol tabletten moet worden overwogen.

Als de nierfunctie tijdens de onderhoudsbehandeling afneemt, moeten de hierboven gegeven aanbevelingen worden gevolgd.

Leverinsufficiëntie

Een dosisaanpassing bij patiënten met leverfalen is waarschijnlijk niet nodig, aangezien ongeveer 90 % van de geabsorbeerde werkzame stof via de nieren wordt uitgescheiden. De mogelijke invloed van leverinsufficiëntie op de farmacokinetiek van pramipexol werd echter niet onderzocht.

Pediatrie patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van pramipexol bij kinderen jonger dan 18 jaar werden niet vastgesteld. Er is geen relevant gebruik van pramipexol tabletten met verlengde afgifte bij pediatrie patiënten met de ziekte van Parkinson.

Wijze van toediening

De tabletten dienen in hun geheel te worden ingeslikt met water. Er mag niet op worden gekauwd en ze mogen niet worden verdeeld of geplet. De tabletten kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen en moeten elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij het voorschrijven van pramipexol aan een patiënt met de ziekte van Parkinson en met nierinsufficiëntie wordt een verlaagde dosis aanbevolen overeenkomstig rubriek 4.2.

Hallucinaties

Hallucinaties zijn bekend als een bijwerking van de behandeling met dopamineagonisten en levodopa. Patiënten dienen geïnformeerd te worden dat zich (meestal visuele) hallucinaties kunnen voordoen.

Dyskinesie

In het gevorderde stadium van de ziekte van Parkinson kan in een gecombineerde behandeling met levodopa dyskinesie optreden gedurende de eerste titratie van pramipexol. Als dyskinesie optreedt, dient de dosis levodopa te worden verlaagd.

Dystonie

Bij patiënten met de ziekte van Parkinson werd na aanvang of dosisverhoging van pramipexol occasioneel axiale dystonie met antecollis, camptocormie en pleurothotonus (Pisa-syndroom) gemeld. Hoewel dystonie een symptoom van de ziekte van Parkinson kan zijn, zijn de symptomen bij deze patiënten verbeterd na vermindering of stopzetting van pramipexol. Als dystonie optreedt, moet de behandeling met dopaminergica worden herzien en een aanpassing van de dosis pramipexol worden overwogen.

Plotselinge slaapaanval en slaperigheid

Pramipexol werd in verband gebracht met slaperigheid en episoden van plotselinge slaapaanval, vooral bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Plotselinge slaapaanvallen tijdens de dagelijkse activiteiten, in sommige gevallen zonder dat men zich ervan bewust was of zonder waarschuwingstekens, werden soms gemeld. Patiënten moeten hierover worden geïnformeerd en worden geadviseerd voorzichtig te zijn als ze tijdens de behandeling met pramipexol rijden of machines bedienen. Patiënten die last hadden van slaperigheid en/of een plots optredende slaapaanval, mogen geen voertuig besturen noch machines gebruiken. Verder kan een dosisverlaging of stopzetting van de behandeling worden overwogen. Wegens mogelijke additieve effecten, dient bij de patiënten voorzichtigheid te worden geadviseerd wanneer ze andere sederende geneesmiddelen of alcohol gebruiken in combinatie met pramipexol (zie rubrieken 4.5, 4.7 en rubriek 4.8).

Impulscontrolestoornissen

Patiënten dienen regelmatig gecontroleerd te worden op de ontwikkeling van impulscontrolestoornissen. Patiënten en verzorgers dienen erop attent gemaakt te worden dat gedragsymptomen van impulscontrolestoornissen waaronder pathologisch gokken, verhoogd libido, hyperseksualiteit, dwangmatig uitgeven of kopen, vreetbuien en dwangmatig eten kunnen optreden bij patiënten die behandeld worden met dopamineagonisten, waaronder pramipexol. Een dosisverlaging/geleidelijke stopzetting dient te worden overwogen indien zich dergelijke symptomen voordoen.

Manie en delirium

Patiënten moeten regelmatig worden gecontroleerd op de ontwikkeling van manie en delirium. Patiënten en zorgverleners moeten zich ervan bewust gemaakt worden dat manie en delirium kunnen optreden bij patiënten die behandeld worden met pramipexol. Een dosisverlaging/geleidelijke stopzetting dient te worden overwogen indien zich dergelijke symptomen voordoen.

Patiënten met psychotische stoornissen

Patiënten met psychotische stoornissen mogen alleen met dopamineagonisten worden behandeld als de mogelijke voordelen zwaarder wegen dan de risico's. Gelijktijdige toediening van antipsychotische geneesmiddelen en pramipexol moet worden vermeden (zie rubriek 4.5).

Oftalmologische controle

Een oftalmologische controle wordt op regelmatige tijdstippen aanbevolen of als er zich gezichtsafwijkingen voordoen.

Ernstige hart- en vaataandoening

In geval van een ernstige hart- en vaataandoening, is voorzichtigheid geboden. Het wordt aanbevolen de bloeddruk te controleren, vooral in het begin van de behandeling, gezien het algemene risico op orthostatische hypotensie geassocieerd met dopaminerge therapie.

Maligne neurolepticasyndroom

Symptomen die wijzen op het maligne neurolepticasyndroom werden gemeld bij het abrupt staken van een dopaminerge behandeling (zie rubriek 4.2).

Dopamine-agonistonttrekkingssyndroom (DAWS)

DAWS is gemeld bij gebruik van dopamine-agonisten, waaronder pramipexol (zie rubriek 4.8). Omde behandeling bij patiënten met de ziekte van Parkinson te staken, moet pramipexol worden afgebouwd (zie rubriek 4.2). Op grond van beperkte gegevens wordt verondersteld dat patiënten met stoornissen in de impulsbeheersing en patiënten die worden behandeld met hoge dagelijkse doses en/of cumulatieve doses van dopamine-agonisten, een grotere kans hebben op de ontwikkeling van DAWS. Onttrekkingssymptomen kunnen onder meer bestaan uit apathie, angst, depressie, vermoeidheid, zweten en pijn, en deze symptomen reageren niet op levodopa. Voordat pramipexol wordt afgebouwd en gestaakt, moeten patiënten worden geïnformeerd over mogelijke onttrekkingssymptomen. Patiënten moeten zorgvuldig worden gemonitord tijdens het afbouwen en staken van pramipexol. In het geval van ernstige en/of aanhoudende onttrekkingssymptomen, kan worden overwogen om tijdelijk opnieuw pramipexol toe te dienen in de laagste effectieve dosis.

Restanten in de ontlasting

Sommige patiënten meldden het optreden van restanten in de feces die er mogelijk uitzien als intacte pramipexol tabletten met verlengde afgifte. Als patiënten een dergelijke waarneming melden, moet de arts de reactie van de patiënt op de behandeling opnieuw beoordelen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Plasma-eiwitbinding

Pramipexol wordt in zeer geringe mate (< 20 %) gebonden aan plasma-eiwitten en bij de mens wordt een geringe biotransformatie gezien. Interacties met andere geneesmiddelen die de plasma-eiwitbinding of de uitscheiding door middel van biotransformatie beïnvloeden, zijn daarom onwaarschijnlijk. Aangezien anticholinergica voornamelijk via biotransformatie worden geëlimineerd, is de kans op een interactie gering, hoewel een interactie met anticholinergica niet onderzocht werd. Er is geen farmacokinetische interactie met selegiline en levodopa.

Inhibitoren/competitieve stoffen van de actieve renale eliminatieroute

Cimetidine verminderde de renale klaring van pramipexol met ongeveer 34 %, waarschijnlijk door remming van het kationenuitscheidings transportsysteem van de niertubuli. Daardoor kunnen geneesmiddelen die remmers zijn van deze actieve niereliminatie route of via deze route worden geëlimineerd, zoals cimetidine, amantadine, mexiletine, zidovudine, cisplatine, kinine en procaïnamide, interageren met pramipexol, wat leidt tot een verminderde klaring van pramipexol. Een reductie van de pramipexoldosis dient te worden overwogen wanneer deze geneesmiddelen samen met pramipexol worden toegediend.

Combinatie met levodopa

Wanneer pramipexol in combinatie met levodopa wordt gegeven, wordt aanbevolen de dosis levodopa te verminderen en de dosis van andere geneesmiddelen tegen de ziekte van Parkinson constant te houden terwijl de dosis van pramipexol wordt verhoogd.

Wegens mogelijke additieve effecten dient voorzichtigheid te worden geadviseerd wanneer patiënten andere sederende geneesmiddelen of alcohol innemen in combinatie met pramipexol (zie rubrieken 4.4, 4.7 en 4.8).

Antipsychotica

Gelijktijdige toediening van antipsychotica en pramipexol dient te worden vermeden (zie rubriek 4.4), bijv. als antagonistische effecten te verwachten zijn.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Het effect op de zwangerschap en borstvoeding werd niet onderzocht bij de mens. Pramipexol was niet

teratogeen bij ratten en konijnen, maar was embryotoxisch bij de rat aan voor de moeder toxische doses (zie rubriek 5.3). Pramipexol mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap tenzij duidelijk noodzakelijk, d.w.z. als het mogelijke voordeel opweegt tegen het mogelijke risico voor de foetus.

Borstvoeding

Aangezien de behandeling met pramipexol de secretie van prolactine bij de mens remt, wordt een remming van de melkproductie verwacht. De uitscheiding van pramipexol in de moedermelk werd niet onderzocht bij vrouwen. Bij ratten was de concentratie van aan de werkzame stof gerelateerde radioactiviteit in de moedermelk hoger dan in het plasma.

Bij gebrek aan gegevens bij de mens mag pramipexol niet gebruikt worden tijdens de borstvoeding. Indien het gebruik ervan echter onvermijdelijk is, dient de borstvoeding te worden stopgezet.

Vruchtbaarheid

Er werd geen onderzoek naar het effect op de humane vruchtbaarheid verricht. In dieronderzoek had pramipexol invloed op de oestruscycli en verminderde het de vrouwelijke vruchtbaarheid, zoals verwacht voor een dopamineagonist. Deze onderzoeken duiden echter niet op een direct of indirect nadelig effect op de mannelijke vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Pramipexol kan een grote invloed hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

Hallucinaties of slaperigheid kunnen optreden.

Patiënten die met pramipexol worden behandeld en last hebben van slaperigheid en/of episoden van plotselinge slaapaanval, moeten worden geïnformeerd niet te rijden of zich bezig te houden met activiteiten waarbij zij zichzelf of anderen door een verminderde alertheid kunnen blootstellen aan het risico op ernstige verwonding of de dood (bijv. het bedienen van machines) totdat dergelijke terugkerende episoden en slaperigheid verdwenen zijn (zie ook rubrieken 4.4, 4.5 en 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Op basis van de analyse van gebundelde placebogecontroleerde onderzoeken met in totaal 1.778 patiënten met de ziekte van Parkinson die met pramipexol werden behandeld en 1.297 patiënten die met placebo werden behandeld, werden voor beide groepen vaak geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen gemeld. 67 % van de patiënten die met pramipexol werden behandeld en 54 % van de patiënten die met placebo werden behandeld meldten minstens één geneesmiddelgerelateerde bijwerking.

De meerderheid van de bijwerkingen treedt doorgaans in het begin van de behandeling op en de meeste neigen te verdwijnen, ook als de behandeling wordt voortgezet. Binnen de systeem/orgaanklassen zijn de bijwerkingen gerangschikt naar frequentie (aantal patiënten dat naar verwachting last krijgt van de bijwerking) gebruikmakend van de volgende categorieën: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

De meest gerapporteerde ($\geq 5\%$) bijwerkingen bij patiënten met de ziekte van Parkinson, vaker gemeld bij de behandeling met pramipexol dan bij placebo, waren misselijkheid, dyskinesie, hypotensie, duizeligheid, slaperigheid, slapeloosheid, constipatie, hallucinaties, hoofdpijn en vermoeidheid. De incidentie van slaperigheid neemt toe bij doseringen hoger dan 1,5 mg pramipexolzout per dag (zie rubriek 4.2). Een frequenter voorkomende bijwerking in combinatie met levodopa was dyskinesie. Hypotensie kan voorkomen in het begin van de behandeling, vooral als pramipexol te snel getitreerd wordt.

Lichaamssysteem	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Infecties en			Pneumonie.		

Lichaamssysteem	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
parasitaire aandoeningen					
Endocriene aandoeningen			Inadequate secretie van het antidiuretisch hormoon ¹ .		
Psychische stoornissen		Slapeloosheid, hallucinaties, abnormale dromen, verwardheid, gedragsymptomen van impulscontrolestoornissen en dwangimpulsen.	Dwangmatig winkelen, pathologisch gokken, rusteloosheid, hyperseksualiteit, waanvoorstellingen, libidostoornis, paranoia, delirium, Vreetbuien ¹ , hyperfagie ¹ .	Manie.	
Zenuwstelselaandoeningen	Slaperigheid, duizeligheid, dyskinesie.	Hoofdpijn.	Plotselinge slaapaanval, amnesie, hyperkinesie, syncope.		
Oogaandoeningen		Visuele stoornissen inclusief diplopie, wazig zien en een verminderde gezichtsscherpte.			
Hartaandoeningen			Hartfalen ¹ .		
Bloedvataandoeningen		Hypotensie.			
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			Dyspneu, hik.		
Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid.	Constipatie, braken.			
Huid- en onderhuidaandoeningen			Overgevoeligheid, pruritus, huiduitslag.		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Vermoeidheid, perifeer oedeem.			Dopamineagonistonttrekkingsyndroom, inclusief apathie, angst, depressie, vermoeidheid, zweten en pijn.
Onderzoeken		Gewichtsafname inclusief verminderde eetlust.	Gewichtstoename.		

¹ Deze bijwerking werd waargenomen in de postmarketingervaring. Met 95 % betrouwbaarheid is de frequentie categorie niet groter dan soms, maar kan ze lager zijn. Een nauwkeurige frequentieschatting

is niet mogelijk omdat de bijwerking niet optrad in een klinische onderzoeksdatabase van 2.762 patiënten met de ziekte van Parkinson die behandeld werden met pramipexol.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Slaperigheid

Pramipexol wordt vaak geassocieerd met slaperigheid en werd soms geassocieerd met extreme slaperigheid overdag en episoden van plotselinge slaapaanval (zie ook rubriek 4.4).

Libidostoornissen

Pramipexol kan soms geassocieerd worden met libidostoornissen (toename of afname).

Impulscontrolestoornissen

Pathologisch gokken, verhoogd libido, hyperseksualiteit, dwangmatig uitgeven of kopen, vreetbuien en dwangmatig eten kunnen optreden bij patiënten behandeld met dopamineagonisten waaronder pramipexol (zie rubriek 4.4 “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”)

In een cross-sectionele, retrospectieve screening en een case-control-onderzoek bij 3.090 patiënten met de ziekte van Parkinson bleek dat 13,6 % van alle patiënten die een dopaminerge of een niet-dopaminerge behandeling kregen, symptomen van stoornissen in de impulsbeheersing had tijdens de laatste zes maanden. Waargenomen uitingen bestaan uit pathologisch gokken, dwangmatig winkelen, vreetbuien en dwangmatig seksueel gedrag (hyperseksualiteit). Mogelijke onafhankelijke risicofactoren voor impulscontrolestoornissen waren dopaminerge behandelingen en een dopaminerge behandeling met hogere doses, jongere leeftijd (≤ 65 jaar), niet getrouwd zijn en een zelfgemelde familiegeschiedenis van gokgedrag.

Dopamineagonistonttrekkingssyndroom

Niet-motorische bijwerkingen kunnen optreden wanneer dopamineagonisten, waaronder pramipexol, worden afgebouwd of gestaakt. De symptomen bestaan onder meer uit apathie, angst, depressie, vermoeidheid, zweten en pijn (zie rubriek 4.4).

Hartfalen

In klinische onderzoeken en postmarketingervaring werd hartfalen gemeld bij patiënten met pramipexol. In een farmaco-epidemiologische studie werd het gebruik van pramipexol in verband gebracht met een verhoogd risico op hartfalen vergeleken met niet-gebruik van pramipexol (waargenomen risicoverhouding 1,86; 95% BI, 1,21-2,85).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - www.fagg.be - Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be - E-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

Er is geen klinische ervaring met hoge overdosering. De verwachte bijwerkingen zouden gerelateerd zijn aan het farmacodynamische profiel van een dopamineagonist, waaronder misselijkheid, braken, hyperkinesie, hallucinaties, agitatie en hypotensie. Er is geen algemeen geaccepteerd antidotum voor overdosering met een dopamineagonist. Als er tekenen van stimulatie van het centrale zenuwstelsel zijn, kan een neurolepticum geïndiceerd zijn. De behandeling van de overdosering kan algemene ondersteunende maatregelen vereisen, samen met een maagspoeling, intraveneuze vloeistoffen, toediening van geactiveerde houtskool en een electrocardiogramcontrole.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antiparkinsonmiddelen, dopamineagonisten, ATC-code: N04BC05.

Werkingsmechanisme

Pramipexol is een dopamineagonist die met hoge selectiviteit en specificiteit aan dopamine D2-subfamiliereceptoren bindt, en daaronder een preferentiële affiniteit voor de D3-receptoren en een volledige intrinsieke activiteit heeft.

Pramipexol vermindert de parkinsongerelateerde motorische stoornissen door stimulatie van dopaminereceptoren in het striatum. Dierstudies hebben aangetoond dat pramipexol de synthese, afgifte en omzetting van dopamine remt.

Farmacodynamische effecten

Bij vrijwilligers werd een dosisafhankelijke afname van prolactine waargenomen. In een klinisch onderzoek met gezonde vrijwilligers, waarbij pramipexol tabletten met verlengde afgifte sneller (om de 3 dagen) dan aanbevolen werden getitreerd tot 3,15 mg pramipexolbase (4,5 mg zout) per dag, werd een stijging van de bloeddruk en de hartslag waargenomen. Dergelijk effect werd niet waargenomen bij onderzoeken met patiënten.

Klinische werkzaamheid en veiligheid bij de ziekte van Parkinson

Bij patiënten verlicht pramipexol de tekenen en symptomen van de idiopathische ziekte van Parkinson. Placebogecontroleerde klinische onderzoeken werden uitgevoerd bij ongeveer 1.800 patiënten in de Hoehn- en Yahr-stadia I – V die behandeld werden met pramipexol. Van deze patiënten waren er ongeveer 1.000 die in een verder gevorderd stadium van de ziekte verkeerden, gelijktijdig een behandeling met levodopa kregen en aan motorische complicaties leden.

In de vroege en gevorderde stadia van de ziekte van Parkinson hield de werkzaamheid van pramipexol in gecontroleerde klinische onderzoeken gedurende ongeveer zes maanden aan. In open vervolgonderzoeken die langer dan 3 jaar duurden, waren er geen aanwijzingen voor afname van de werkzaamheid.

In een 2 jaar durende gecontroleerde dubbelblinde klinische studie stelde de aanvangsbehandeling met pramipexol het optreden van bewegingsstoornissen significant uit en verminderde het voorkomen ervan in vergelijking met de aanvangsbehandeling met levodopa. Dit vertraagde optreden van bewegingsstoornissen met pramipexol dient te worden afgewogen tegen een grotere verbetering in de bewegingscoördinatie met levodopa (zoals gemeten met de gemiddelde verandering in de UPDRS-score). De totale incidentie van hallucinaties en slaperigheid was over het algemeen hoger in de titratiefase met de pramipexolgroep. Er was echter geen significant verschil tijdens de onderhoudsfase. Daarmee dient rekening te worden gehouden wanneer een behandeling met pramipexol wordt opgestart bij patiënten met de ziekte van Parkinson.

De veiligheid en werkzaamheid van pramipexol tabletten met verlengde afgifte bij de behandeling van de ziekte van Parkinson werd geëvalueerd in een multinationaal geneesmiddelontwikkelingsprogramma dat bestond uit drie gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken. Twee onderzoeken werden uitgevoerd bij patiënten in het vroege stadium van de ziekte van Parkinson en een onderzoek werd uitgevoerd bij patiënten met een gevorderde ziekte van Parkinson.

De superioriteit van pramipexol tabletten met verlengde afgifte boven placebo werd aangetoond na 18 weken behandeling voor zowel de primaire (UPDRS-delen II+III-score) en de belangrijke secundaire (CGI-I- en PGI-I-responspercentages) werkzaamheidseindpunten in een dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek waaraan in totaal 539 patiënten in het vroege stadium van de ziekte van Parkinson waren opgenomen. De instandhouding van de werkzaamheid werd aangetoond bij patiënten die 33 weken behandeld werden. Pramipexol tabletten met verlengde afgifte waren niet inferieur aan pramipexol tabletten met onmiddellijke afgifte volgens de beoordeling op de UPDRS-

delen II+III-score in week 33.

In een dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek waaraan in totaal 517 patiënten met de gevorderde ziekte van Parkinson deelnamen, die tegelijk een levodopatherapie kregen, werd de superioriteit van pramipexol tabletten met verlengde afgifte boven placebo na 18 weken behandeling aangetoond op zowel de primaire (UPDRS-delen II+III-score) als de belangrijke secundaire (rustige periode) werkzaamheidseindpunten.

De werkzaamheid en tolerantie bij een overschakeling van de ene dag op de andere van pramipexol tabletten op pramipexol tabletten met verlengde afgifte aan dezelfde dagelijkse dosis, werden geëvalueerd in een dubbelblinde klinische studie bij patiënten in het vroege stadium van de ziekte van Parkinson.

De werkzaamheid bleef gehandhaafd bij 87 van de 103 patiënten die waren overgeschakeld op pramipexol tabletten met verlengde afgifte. Van deze 87 patiënten veranderde 82,8 % de dosis niet, 13,8 % verhoogde en 3,4 % verlaagde de dosis.

Bij de helft van de 16 patiënten die niet voldeden aan het criterium voor gehandhaafde werkzaamheid op de UPDRS deel II+III-score, werd de verandering van de baseline als niet klinisch relevant beschouwd.

Slechts één patiënt die overgeschakeld was op pramipexol tabletten met verlengde afgifte kreeg last van een geneesmiddelgerelateerde bijwerking die leidde tot terugtrekking.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met pramipexol in alle subgroepen van pediatrische patiënten met de ziekte van Parkinson (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Pramipexol wordt na orale toediening volledig geabsorbeerd. De absolute biologische beschikbaarheid is groter dan 90 %.

In een fase-I-onderzoek, waarin pramipexol tabletten met directe afgifte en tabletten met verlengde afgifte werden beoordeeld in nuchtere staat, waren de minimum- en piekconcentraties in het plasma (C_{\min} , C_{\max}) en blootstelling (AUC) van dezelfde dagelijkse dosis van pramipexol tabletten met verlengde afgifte die één keer per dag werden gegeven en pramipexol tabletten die drie keer per dag werden gegeven equivalent.

De eenmaal daagse toediening van pramipexol tabletten met verlengde afgifte veroorzaakt minder vaak schommelingen in de pramipexolplasmaconcentratie over 24 uur in vergelijking met de driemaal daagse toediening van pramipexol tabletten met onmiddellijke afgifte.

De maximumplasmaconcentraties treden ongeveer 6 uur na toediening van pramipexol tabletten met verlengde afgifte eenmaal daags op. Een constante blootstellingstoestand wordt ten laatste na 5 dagen van continue dosering bereikt.

De gelijktijdige toediening met voedsel heeft over het algemeen geen invloed op de biologische beschikbaarheid van pramipexol. Inname van een erg vette maaltijd leidde bij gezonde vrijwilligers tot een toename van de piekconcentratie (C_{\max}) van ongeveer 24 % na een enkele dosistoediening en ongeveer 20 % na toediening van meerdere doses en een vertraging in de tijd van ongeveer 2 uur om de piekconcentratie te bereiken. De totale blootstelling (AUC) werd niet beïnvloed door gelijktijdige inname van voedsel. De toename van C_{\max} wordt niet als klinisch relevant beschouwd. In de fase III-onderzoeken die de veiligheid en werkzaamheid van pramipexol tabletten met verlengde afgifte vaststelden, werden patiënten geïnstrueerd de studiemedicatie in te nemen zonder rekening te houden met de voedselinname.

Hoewel het lichaamsgewicht geen invloed heeft op de AUC, werd ontdekt dat dit invloed heeft op het distributievolume en daardoor op de piekconcentraties C_{max} . Een 30 kg lager lichaamsgewicht leidt tot een toename van C_{max} met 45 %. In fase III-onderzoeken bij patiënten met de ziekte van Parkinson werd echter geen klinisch betekenisvolle invloed van het lichaamsgewicht op het therapeutische effect en de tolerantie van pramipexol tabletten met verlengde afgifte gedetecteerd.

Pramipexol vertoont lineaire kinetiek en een geringe variatie in plasmaspiegels tussen de patiënten.

Distributie

Bij mensen is de eiwitbinding van pramipexol zeer laag (< 20%) en is het distributievolume hoog (400 l). Bij ratten werden hoge concentraties in hersenweefsel waargenomen (ongeveer het 8-voudige van de plasmaspiegels).

Biotransformatie

Pramipexol wordt bij de mens slechts in geringe mate gemetaboliseerd.

Eliminatie

De renale excretie van onveranderd pramipexol is de belangrijkste eliminatieroute. Ongeveer 90 % van een radioactief ^{14}C gelabelde dosis wordt uitgescheiden door de nieren, terwijl minder dan 2 % in de faeces teruggevonden wordt. De totale klaring van pramipexol is ongeveer 500 ml/min en de nierklaring is ongeveer 400 ml/min. De eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) varieert van 8 uur bij jongeren tot 12 uur bij ouderen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Studies naar de toxiciteit van herhaaldelijk toegediende doses toonden aan dat pramipexol functionele effecten uitoefende, die hoofdzakelijk betrekking hebben op het centrale zenuwstelsel en het voortplantingssysteem bij de vrouw, waarschijnlijk als gevolg van een overdreven farmacodynamisch effect van pramipexol.

Bij het minivarken werd een verlaging van de diastolische en systolische druk en hartslag opgemerkt, en bij de aap werd een neiging tot een hypotensie-effect waargenomen.

De potentiële effecten van pramipexol op de voortplantingsfunctie werden onderzocht bij ratten en konijnen. Pramipexol was niet teratogeen bij ratten en konijnen maar was embryotoxisch bij de rat aan voor de moeder toxische doses. Door de selectie van proefdieren en het beperkte aantal parameters dat werd onderzocht, werden de nadelige effecten van pramipexol op de zwangerschap en de mannelijke vruchtbaarheid niet volledig opgehelderd.

Bij ratten werd een vertraging waargenomen in de seksuele ontwikkeling (d.w.z. loslaten van de voorhuid en openen van de vagina).

De relevantie hiervan voor de mens is onbekend.

Pramipexol was niet genotoxisch. In een carcinogeniteitsstudie ontwikkelden mannelijke ratten leydigcelhyperplasie en adenomen, die worden verklaard door het prolactineremmende effect van pramipexol. Deze bevinding is niet klinisch relevant voor de mens. Dezelfde studie toonde ook aan dat pramipexol in doses van 2 mg/kg (van het zout) en hoger geassocieerd werd met retinale degeneratie bij albinoratten. De laatste bevinding werd niet waargenomen bij gepigmenteerde ratten en ook niet in een carcinogeniteitsstudie van 2 jaar bij albinomuizen of bij enig andere onderzochte diersoort.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Hypromellose

Calciumwaterstoffosfaat

Magnesiumstearaat
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking Al/OPA-Al-PVC

0,26 mg pramipexol: 10, 30 en 100 tabletten met verlengde afgifte

0,52 mg pramipexol: 10, 30 en 100 tabletten met verlengde afgifte

1,05 mg pramipexol: 10, 30 en 100 tabletten met verlengde afgifte

1,57 mg pramipexol: 30 en 100 tabletten met verlengde afgifte

2,10 mg pramipexol: 10, 30 en 100 tabletten met verlengde afgifte

2,62 mg pramipexol: 10, 30 en 100 tabletten met verlengde afgifte

3,15 mg pramipexol: 30 en 100 tabletten met verlengde afgifte

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EG (Eurogenerics) NV - Heizel Esplanade b22 - 1020 Brussel

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pramipexol EG 0,26 mg tabletten met verlengde afgifte: BE543297.

Pramipexol EG 0,52 mg tabletten met verlengde afgifte: BE543306.

Pramipexol EG 1,05 mg tabletten met verlengde afgifte: BE543315.

Pramipexol EG 1,57 mg tabletten met verlengde afgifte: BE543324.

Pramipexol EG 2,10 mg tabletten met verlengde afgifte: BE543333.

Pramipexol EG 2,62 mg tabletten met verlengde afgifte: BE543342.

Pramipexol EG 3,15 mg tabletten met verlengde afgifte: BE543351.

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 04 juli 2019.

10. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 10/2023.

Datum van herziening van de tekst: 06/2024.