

SAMENVATTING VAN DE KENMERKEN VAN HET PRODUCT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pramipexol Teva 0,26 mg, tabletten met verlengde afgifte
Pramipexol Teva 1,05 mg, tabletten met verlengde afgifte
Pramipexol Teva 2,1 mg, tabletten met verlengde afgifte
Pramipexol Teva 3,15 mg, tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Pramipexol Teva 0,26 mg, tabletten met verlengde afgifte

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 0,375 mg pramipexoldihydrochloridemonohydraat overeenkomend met 0,26 mg pramipexol.

Pramipexol Teva 1,05 mg, tabletten met verlengde afgifte

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 1,5 mg pramipexoldihydrochloridemonohydraat overeenkomend met 1,05 mg pramipexol.

Pramipexol Teva 2,1 mg, tabletten met verlengde afgifte

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 3 mg pramipexoldihydrochloridemonohydraat overeenkomend met 2,1 mg pramipexol.

Pramipexol Teva 3,15 mg, tabletten met verlengde afgifte

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 4,5 mg pramipexoldihydrochloridemonohydraat overeenkomend met 3,15 mg pramipexol.

Let op:

In de literatuur worden pramipexol doses weergegeven als de zoutvorm. Daarom zullen doses worden weergegeven in zowel de base als de zoutvorm (tussen haakjes) van pramipexol.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten met verlengde afgifte

Pramipexol Teva 0,26 mg, tabletten met verlengde afgifte:

De ronde tabletten met een diameter van 9 mm zijn wit of bijna wit, met een vlak oppervlak met schuine randen en gemarkeerd met "026" aan één kant.

Pramipexol Teva 1,05 mg, tabletten met verlengde afgifte:

De ronde tabletten met een diameter van 10 mm zijn wit of bijna wit, biconvex en gemarkeerd met "105" aan één kant.

Pramipexol Teva 2,1 mg, tabletten met verlengde afgifte:

De ronde tabletten met een diameter van 10 mm zijn wit of bijna wit, biconvex en gemarkeerd met "210" aan één kant.

Pramipexol Teva 3,15 mg, tabletten met verlengde afgifte:

De ronde tabletten met een diameter van 11 mm zijn wit of bijna wit, met een vlak oppervlak met schuine randen en gemarkeerd met "315" aan één kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Pramipexol is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor de behandeling van de verschijnselen en symptomen van de idiopathische ziekte van Parkinson, alleen (zonder levodopa) of in combinatie met levodopa, tijdens het verloop van de ziekte, in latere stadia wanneer 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

Dosering

Pramipexol Teva, tabletten met verlengde afgifte zijn een formulering van pramipexol die eenmaal daags oraal moet worden ingenomen.

Aanvang van de behandeling:

Doseringen dienen stapsgewijs te worden opgebouwd, te beginnen met een aanvangsdosering van 0,26 mg base (0,375 mg zout) per dag en vervolgens moet de dosering iedere 5-7 dagen worden verhoogd. Zolang de patiënten geen last krijgen van niet te verdragen ongewenste bijwerkingen, dient de dosis te worden getitreerd om een maximaal therapeutisch effect te bereiken.

Oplopend doseringsschema Pramipexol Teva		
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 verdere dosisverhoging noodzakelijk is, dient de dagelijkse dosis in wekelijkse intervallen met 0,52 mg base (0,75 mg zout) te worden verhoogd tot een maximale dosis 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 gebruiken kunnen direct, zonder aanpassing van de dagelijkse dosis,

worden overgezet op Pramipexol Teva, tabletten met verlengde afgifte. Nadat de patiënt is overgezet op Pramipexol Teva, tabletten met verlengde afgifte, kan de dosis op basis van de therapeutische respons van de patiënt worden aangepast (zie rubriek 5.1).

Onderhoudsbehandeling:

De individuele dosis pramipexol dient tussen 0,26 mg base (0,375 mg zout) en maximaal 3,15 mg base (4,5 mg zout) per dag te liggen. In belangrijke studies werd tijdens de dosisverhoging effectiviteit aangetoond vanaf een dagelijkse dosis van 1,05 mg base (1,5 mg zout). Verdere aanpassingen van de dosering dienen te worden gedaan aan de hand van zowel de klinische respons als het optreden van bijwerkingen. In klinische studies werd ongeveer 5% van de patiënten behandeld met doses lager dan 1,05 mg base (1,5 mg zout). In het gevorderde stadium van de ziekte van Parkinson kan het gebruik van pramipexoldoses hoger dan 1,05 mg base (1,5 mg zout) per dag van nut zijn bij patiënten bij wie een reductie van de hoeveelheid levodopa wordt beoogd. Aangeraden wordt om zowel tijdens de dosisverhoging als tijdens de onderhoudsbehandeling met Pramipexol Teva de dosis levodopa te verlagen, afhankelijk van de reactie van de individuele patiënt (zie rubriek 4.5).

Gemiste dosis

Wanneer de inname van een dosis wordt vergeten, moeten Pramipexol Teva tabletten met verlengde afgifte binnen 12 uur na de gebruikelijke innametijd worden ingenomen. Na 12 uur moet de gemiste dosis worden weggelaten en de volgende dosis de volgende dag op het gebruikelijke tijdstip worden ingenomen.

Staken van de behandeling

Plotseling stoppen van een dopaminerge behandeling kan leiden tot de ontwikkeling van een maligne neuroleptisch syndroom of een dopamine-agonist onttrekkingssyndroom. Daarom dient pramipexol te worden afgebouwd met een hoeveelheid van 0,52 mg base (0,75 mg zout) per dag totdat de dagelijkse dosis is afgenomen tot 0,52 mg base (0,75 mg zout). Nadien dient de dosis te worden afgebouwd met 0,26 mg base (0,375 mg zout) per dag (zie rubriek 4.4). Een dopamine-agonist onttrekkingssyndroom 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).

Nierinsufficiëntie

De uitscheiding van pramipexol is afhankelijk van de nierfunctie. Het volgende doseringsschema wordt voorgesteld voor de start van de behandeling:

Bij patiënten met een creatinineklaring groter dan 50 ml/min is er geen reductie van de dagdosering of doseringsfrequentie nodig.

Bij patiënten met een creatinineklaring tussen 30 en 50 ml/min, dient de behandeling te worden begonnen met inname van Pramipexol Teva tabletten met verlengde afgifte van 0,26 mg om de dag. Voorzichtigheid is geboden wanneer na één week de dagelijkse dosering wordt verhoogd, en een dergelijke verhoging moet voorafgegaan worden door een grondige evaluatie van de therapeutische respons en de verdraagbaarheid. Indien verdere dosisverhoging noodzakelijk is, dient de pramipexoldosis in wekelijkse intervallen met 0,26 mg base te worden verhoogd tot een maximale pramipexoldosis van 1,57 mg base (2,25 mg zout) per dag.

Behandeling met Pramipexol Teva, tabletten met verlengde afgifte wordt niet aanbevolen bij patiënten met een creatinineklaring van minder dan 30 ml/min, aangezien er voor deze patiëntenpopulatie geen

onderzoeksgegevens beschikbaar zijn. Bij deze patiënten moet het gebruik van pramipexol-tabletten overwogen worden.

Als de nierfunctie tijdens de onderhoudsbehandeling verslechtert, dienen de bovenstaande aanbevelingen te worden opgevolgd.

Leverinsufficiëntie

Aanpassing van de dosis in patiënten met leverinsufficiëntie is waarschijnlijk niet nodig, aangezien ongeveer 90% van het geabsorbeerde werkzame bestanddeel door de nieren wordt uitgescheiden. De mogelijke invloed van leverinsufficiëntie op de farmacokinetiek van pramipexol is echter niet onderzocht.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Pramipexol Teva bij kinderen jonger dan 18 jaar is niet vastgesteld. Het gebruik van Pramipexol Teva, tabletten met verlengde afgifte voor de ziekte van Parkinson bij kinderen is niet relevant.

Wijze van toediening

De tabletten moeten in hun geheel, samen met water, worden doorgeslikt en mogen niet gekauwd, gebroken of verpulverd worden. De tabletten mogen zowel met als zonder voedsel worden ingenomen. De inname moet elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip plaatsvinden.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Hallucinaties

Hallucinaties zijn bekend als bijwerking van de behandeling met dopamine-agonisten en levodopa. Patiënten dienen geïnformeerd te worden dat er (meestal visuele) hallucinaties op kunnen treden.

Dyskinesie

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

Dystonie

Bij patiënten met de ziekte van Parkinson is na aanvang of dosisverhoging van pramipexol enkele malen 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 beoordeeld en aanpassing van de dosis pramipexol worden overwogen.

Plotseling opkomen van slaap en slaperigheid

Pramipexol is in verband gebracht met slaperigheid en episodes van een plotselinge slaapaanval, vooral bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Gevallen van een plotselinge slaapaanval gedurende de dagelijkse activiteiten, zonder dat men zich er bewust van was of zonder waarschuwingssignalen, zijn soms gemeld. Patiënten moeten hierover worden geïnformeerd en worden geadviseerd voorzichtig te zijn tijdens het rijden of het bedienen van machines gedurende de behandeling met pramipexol. Patiënten die slaperig zijn geworden en/of episodes van een plotselinge slaapaanval hebben ervaren mogen niet rijden of een machine bedienen gedurende de behandeling met pramipexol. Verder dient een reductie van de dosis of het stoppen van de behandeling te worden overwogen. Vanwege mogelijke additieve effecten, dient bij patiënten de nodige voorzichtigheid te worden geadviseerd wanneer ze andere sederende geneesmiddelen of alcohol gebruiken in combinatie met pramipexol (zie rubriek 4.5, 4.7 en rubriek 4.8).

Stoornissen in de impulsbeheersing

Patiënten dienen regelmatig gecontroleerd te worden op het ontwikkelen van stoornissen in de impulsbeheersing. Patiënten en verzorgers moeten er op attent gemaakt worden dat gedragssymptomen van stoornissen in de impulsbeheersing waaronder pathologisch gokken, toegenomen libido, hyperseksualiteit, dwangmatig geld uitgeven of winkelen, eetaanvallen en dwangmatig eten kunnen optreden bij patiënten die behandeld worden met dopamine-agonisten, waaronder pramipexol. Vermindering van de dosis/geleidelijk staken dient overwogen te worden als zulke symptomen optreden.

Manie en delirium

Patiënten moeten regelmatig gecontroleerd worden op de ontwikkeling van manie en delirium. Patiënten en verzorgers moeten bewust worden gemaakt dat manie en delirium kunnen optreden bij patiënten die worden behandeld met pramipexol. Vermindering van de dosis/geleidelijk staken van de behandeling dient overwogen te worden als dergelijke symptomen zich voordoen.

Patiënten met psychotische afwijkingen

Patiënten met psychotische afwijkingen dienen alleen met dopamine-agonisten te worden behandeld wanneer het mogelijke voordeel opweegt tegen de risico's. Gelijktijdige toediening van antipsychotica met pramipexol dient te worden vermeden (zie rubriek 4.5).

Controle van de ogen

Aangeraden wordt om regelmatig, of wanneer zich afwijkingen in het zicht voordoen, de ogen te controleren.

Ernstige cardiovasculaire aandoeningen

Voorzichtigheid is geboden bij ernstige cardiovasculaire aandoeningen. Aangeraden wordt om, vooral in het begin van de behandeling, de bloeddruk te controleren vanwege het algemene risico op posturale hypotensie geassocieerd met dopaminerge therapie.

Maligne neuroleptisch syndroom

Symptomen die wijzen op het maligne neuroleptisch syndroom zijn 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). Om de 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.

Resten in ontlasting

Sommige patiënten hebben gemeld dat er resten in feces voorkwamen, die kunnen lijken op intacte Pramipexol Teva-tabletten met verlengde afgifte. Als patiënten zo'n waarneming melden, dient de arts de respons van de patiënt op de therapie opnieuw te evalueren.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Plasma-eiwitbinding

Pramipexol heeft een zeer lage plasma-eiwitbinding (< 20%) en vertoont een geringe biotransformatie in de mens. Interacties met andere geneesmiddelen die de plasma- eiwitbinding of de uitscheiding door middel van biotransformatie beïnvloeden, zijn daarom niet aannemelijk. Aangezien anticholinergica voornamelijk via biotransformatie worden geëlimineerd, is de kans op een interactie gering. Interactie met anticholinergica is echter niet onderzocht. Er is geen farmacokinetische interactie met selegiline en levodopa.

Remmers/competitieve stoffen van het actieve renale eliminatie systeem

Cimetidine verlaagde de renale klaring van pramipexol met ongeveer 34%. Dit werd waarschijnlijk veroorzaakt door remming van de renale tubulaire secretie van kationische stoffen. Geneesmiddelen die dit actieve renale eliminatie systeem afremmen of die zelf worden uitgescheiden via dit systeem, zoals cimetidine, amantadine, mexiletine, zidovudine, cisplatine, kinine en procainamide kunnen dus interfereren met pramipexol waardoor een verminderde klaring van één of van beide geneesmiddelen ontstaat. Reductie van de dosis pramipexol dient te worden overwogen wanneer deze geneesmiddelen samen met pramipexol worden gegeven.

Combinatie met levodopa

Als pramipexol in combinatie met levodopa wordt gegeven, wordt aanbevolen om de dosering van levodopa te verlagen en de dosering van andere anti- Parkinson geneesmiddelen constant te houden terwijl de dosis van pramipexol wordt verhoogd.

Vanwege mogelijke additieve effecten, dient bij patiënten de nodige voorzichtigheid te worden geadviseerd wanneer ze andere sederende geneesmiddelen of alcohol gebruiken in combinatie met pramipexol (zie rubriek 4.4, 4.7 en 4.8).

Antipsychotische geneesmiddelen

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Het effect op zwangerschap en lactatie is niet onderzocht bij de mens. Pramipexol was niet teratogeen in ratten en konijnen maar was embryotoxisch in de rat bij doses die toxisch zijn voor de moeder (zie rubriek 5.3). Pramipexol dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk, dat wil zeggen indien de mogelijke voordelen opwegen tegen de mogelijke nadelen voor de foetus.

Borstvoeding

Omdat behandeling met pramipexol de secretie van prolactine in de mens remt, wordt een remming van de melkproductie verwacht. Uitscheiding van pramipexol in de moedermelk is niet onderzocht bij vrouwen. Bij ratten bleek de concentratie van aan de werkzame stof gerelateerde radioactiviteit in moedermelk hoger dan in plasma.

Aangezien er geen humane gegevens bekend zijn, dient pramipexol niet tijdens het geven van borstvoeding te worden gebruikt. Wanneer het gebruik echter noodzakelijk is, dient de borstvoeding te worden gestaakt.

Vruchtbaarheid

Er is geen onderzoek naar het effect op de humane vruchtbaarheid gedaan. In dierexperimenteel onderzoek had pramipexol invloed op de oestrogene cyclus en veroorzaakte een verminderde vrouwelijke vruchtbaarheid, zoals verwacht voor een dopamineagonist. Echter, deze onderzoeken duiden niet op een direct of indirect nadelig effect op de mannelijke vruchtbaarheid.

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

Pramipexol kan de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen ernstig beïnvloeden. Hallucinaties en slaperigheid kunnen voorkomen.

Patiënten die met Pramipexol Teva worden behandeld en slaperigheid en/of episodes van een plotselinge slaapaanval ondervinden, moeten worden geïnstrueerd niet te rijden of zich bezig te houden met activiteiten waarbij zij zichzelf of anderen door een verminderde alertheid in gevaar zouden kunnen brengen met als gevolg een ernstige verwonding of de dood (bijvoorbeeld het bedienen van machines) totdat deze terugkerende episodes en slaperigheid verdwenen zijn (zie ook rubriek 4.4, 4.5 en 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Gebaseerd op de analyse van gepoolde placebogecontroleerde onderzoeken, waarbij in totaal 1.778 patiënten met de ziekte van Parkinson behandeld werden met pramipexol en 1.297 patiënten placebo kregen, werden voor beide groepen frequent bijwerkingen gerapporteerd. 67% van de patiënten uit de groep die pramipexol kreeg en 54% van de patiënten uit de placebogroep meldden ten minste één bijwerking.

De meerderheid van de bijwerkingen treedt doorgaans in het begin van de behandeling op en de meeste blijken te verdwijnen, ook als de behandeling wordt voortgezet.

Per systeem/orgaanklasse worden bijwerkingen vermeld naar frequentie (aantal patiënten die naar verwachting de reactie doormaken), volgens onderstaande indeling: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

De meest voorkomende ($\geq 5\%$) bijwerkingen bij patiënten met de ziekte van Parkinson die vaker werden gemeld bij behandeling met pramipexol dan bij gebruik van placebo waren misselijkheid, dyskinesie, hypotensie, duizeligheid, slaperigheid, slapeloosheid, obstipatie, hallucinatie, hoofdpijn en vermoeidheid. De incidentie van slaperigheid neemt toe bij pramipexoldoseringen van meer dan 1,5 mg zout per dag (zie rubriek 4.2). Dyskinesie was een bijwerking die in combinatie met levodopa frequenter voorkwam. Hypotensie kan voorkomen in het begin van de behandeling, met name als pramipexol te snel getitreerd wordt.

Lichaamssysteem	Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100 tot < 1/10)	Soms (≥ 1/1.000 tot < 1/100)	Zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1.000)	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen			pneumonie		
Endocriene aandoeningen			abnormale secretie van antidiuretisch hormoon ¹		
Psychische stoornissen		slapeloosheid hallucinaties abnormale dromen verwardheid gedragssymptomen van stoornissen in de impulsbeheersing en dwanghandelingen	dwangmatig winkelen pathologisch gokken rusteloosheid hyperseksualiteit waanvoorstellingen libidostoornis paranoia delirium eetaanvallen ¹ hyperfagie ¹	manie	
Zenuwstelselaandoeningen	slaperigheid duizeligheid dyskinesie	hoofdpijn	plotseling opkomen van slaap geheugenverlies hyperkinesie syncope		
Oogaandoeningen		visusstoornissen inclusief diplopie wazig zien verminderde visuele scherpte			
Hartaandoeningen			hartfalen ¹		
Bloedvataandoeningen		hypotensie			
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			dyspneu de hik		

- ¹ Deze bijwerking is gemeld tijdens post-marketinggebruik. Met 95% zekerheid is de frequentie niet hoger dan 'soms', maar deze kan lager zijn. Een precieze schatting van de frequentie is niet mogelijk aangezien de bijwerking niet voorkwam in een database van klinisch onderzoek van 2762 patiënten met de ziekte van Parkinson die behandeld werden met pramipexol.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Slaperigheid

Pramipexol wordt vaak geassocieerd met slaperigheid en wordt soms in verband gebracht met extreme slaperigheid overdag en plotseling opkomen van slaap (zie ook rubriek 4.4).

Libidostoornis

Pramipexol kan soms geassocieerd worden met veranderingen in het libido (toegenomen of afgenomen).

Stoornissen in de impulsbeheersing

Pathologisch gokken, toegenomen libido, hyperseksualiteit, dwangmatig uitgave- of koopgedrag, eetaanvallen en dwangmatig eten kunnen voorkomen bij patiënten die behandeld worden met dopamineagonisten waaronder pramipexol (zie rubriek 4.4).

In een cross-sectionele, retrospectieve screening en case-control onderzoek onder 3090 patiënten met de ziekte van Parkinson, vertoonden 13,6% van alle patiënten die een dopaminerge of niet-dopaminerge behandeling kregen, symptomen van stoornissen in de impulsbeheersing gedurende de afgelopen zes maanden. Waarneembare uitingen bestonden uit pathologisch gokken, dwangmatig winkelen, eetaanvallen, en dwangmatig seksueel gedrag (hyperseksualiteit). Mogelijke onafhankelijke risicofactoren voor stoornissen in de impulsbeheersing zijn dopaminerge behandelingen en hogere doses van dopaminerge behandeling, jongere leeftijd (≤ 65 jaar), niet getrouwd zijn en zelf gemelde familiegeschiedenis van gokgedrag.

Dopamine-agonistonttrekkingssyndroom

Niet motorische bijwerkingen kunnen optreden wanneer dopamine-agonisten, 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 studies en bij post-marketinggebruik is hartfalen gemeld bij patiënten die pramipexol gebruikten. In een farmaco-epidemiologische studie werd pramipexolgebruik in verband gebracht met een verhoogd risico op hartfalen in vergelijking met patiënten die geen pramipexol gebruikten (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 het 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 zijn bijwerkingen die gerelateerd zijn aan het farmacodynamisch profiel van een dopamine- agonist, waaronder misselijkheid, overgeven, hyperkinesie, hallucinaties, agitatie en hypotensie. Er is geen algemeen geaccepteerd antidotum voor overdosering met een dopamine-agonist. Wanneer zich verschijnselen van stimulatie van het centraal zenuwstelsel voordoen, kan een neurolepticum geïndiceerd zijn. Voor behandeling van een overdosis kunnen algemene ondersteunende maatregelen nodig zijn, alsmede het leegpompen van de maag, intraveneuze toediening van vloeistof, toediening van actieve kool en monitoring van het electrocardiogram.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anti-Parkinsonmiddelen, dopamine-agonisten, ATC- code N04BC05.

Werkingsmechanisme

Pramipexol is een dopamine-agonist die met hoge selectiviteit en specificiteit aan dopamine D2 subfamilie-receptoren bindt en een preferentiële affiniteit voor de D3 receptor heeft; er is sprake van volledige intrinsieke activiteit. Pramipexol vermindert de Parkinson-gerelateerde motorische stoornissen door stimulatie van dopaminereceptoren in het striatum. In dierexperimenteel onderzoek is aangetoond dat pramipexol de synthese, de release en de turnover van dopamine remt.

Farmacodynamische effecten

Bij vrijwilligers werd een dosis-afhankelijke afname in prolactine gevonden. Bij een klinisch onderzoek met gezonde vrijwilligers, waarbij pramipexol tabletten met verlengde afgifte sneller dan aanbevolen getitreerd werden (elke 3 dagen) tot een pramipexoldosis van 3,15 mg base (4,5 mg zout) per dag, werd een stijging van de bloeddruk en de hartslag waargenomen. Bij onderzoeken met patiënten werd een dergelijk effect niet waargenomen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid bij de ziekte van Parkinson

Pramipexol verlicht de symptomen en verschijnselen van de idiopatische ziekte van Parkinson. Er zijn placebo gecontroleerde klinische onderzoeken uitgevoerd bij ongeveer 1800 patiënten in de Hoehn en Yahr fases I - V. Van deze patiënten waren er ongeveer 1000 die in een verder gevorderd stadium van de ziekte verkeerden, gelijktijdig ook levodopa kregen en leden aan motorische complicaties.

In de vroege en gevorderde stadia van de ziekte van Parkinson hield, in gecontroleerde klinische onderzoeken, de effectiviteit van pramipexol gedurende ongeveer 6 maanden aan. Bij open, vervolgonderzoeken die meer dan 3 jaar duurden werden geen tekenen gevonden die wezen op een afname van de effectiviteit.

In een 2 jaar durende gecontroleerde dubbel blinde klinische studie stelde de uitgangsbehandeling met pramipexol significant het optreden van bewegingsstoornissen uit en verminderde deze behandeling het voorkomen van bewegingsstoornissen in vergelijking met de uitgangsbehandeling met levodopa. Dit vertraagde optreden van bewegingsstoornissen met pramipexol dient te worden afgewogen tegen de grotere verbetering in de bewegingscoördinatie met levodopa (zoals gemeten aan de hand van de gemiddelde verandering in de UPDRS-score). De totale incidentie van hallucinaties en slaperigheid was in het algemeen hoger in de titratie fase met pramipexol. Er was echter geen significant verschil tijdens de onderhoudsfase. Deze punten dienen te worden overwogen wanneer een behandeling met pramipexol wordt ingezet bij patiënten met de ziekte van Parkinson.

De veiligheid en effectiviteit van Pramipexol Teva, tabletten met verlengde afgifte bij de behandeling van de ziekte van Parkinson is beoordeeld in een multinational geneesmiddelontwikkelingsprogramma dat bestond uit drie gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken. Twee onderzoeken werden uitgevoerd met patiënten met een vroeg stadium van de ziekte van Parkinson en één onderzoek vond plaats met patiënten met een gevorderd stadium van de ziekte van Parkinson.

In een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek waaraan in totaal 539 patiënten met een vroeg stadium van de ziekte van Parkinson deelnamen werd na 18 weken behandeling de superioriteit van Pramipexol Teva aangetoond met betrekking tot zowel de primaire (UPDRS II- en UPDRS III-score) als de belangrijkste secundaire (percentage CGI-I- en PGI-I-responders) eindpunten voor de werkzaamheid. Bij patiënten die 33 weken werden behandeld werd aangetoond dat de werkzaamheid bleef aanhouden. Pramipexol Teva, tabletten met verlengde afgifte waren niet- inferieur aan pramipexoltabletten met directe afgifte; dit werd vastgesteld aan de hand van de UPDRS II- en UPDRS III-score in week 33.

In een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek waaraan in totaal 517 patiënten met een gevorderd stadium van de ziekte van Parkinson deelnamen die gelijktijdig met levodopa behandeld werden, werd na 18 weken behandeling de superioriteit van Pramipexol Teva aangetoond met betrekking tot zowel de primaire (UPDRS I- en UPDRS II-score) als de belangrijkste secundaire ('off'-tijd) eindpunten voor de werkzaamheid.

In een dubbelblind klinisch onderzoek met patiënten met een vroeg stadium van de ziekte van Parkinson werden de werkzaamheid en verdraagbaarheid van een directe overstap van pramipexol-tabletten naar Pramipexol Teva, tabletten met verlengde afgifte bij een gelijkblijvende dagelijkse dosering beoordeeld.

Bij 87 van de 103 patiënten die werden overgezet op Pramipexol Teva, tabletten met verlengde afgifte bleef de werkzaamheid behouden. Van deze 87 patiënten werd de dosering bij 82,8% niet aangepast, bij 13,8% verhoogd en bij 3,4% verlaagd.

Van de 16 patiënten die niet voldeden aan het criterium van het behouden van de werkzaamheid met betrekking tot de UPDRS II- en UPDRS III-score, was de verandering ten opzichte van de uitgangssituatie

bij de helft niet klinisch relevant.

Slechts één van de patiënten die werden overgezet op Pramipexol Teva, tabletten met verlengde afgifte kreeg te maken met een geneesmiddelgerelateerde bijwerking die tot terugtrekking leidde.

Pediatrische patiënten

Het Europese Geneesmiddelen Bureau heeft besloten af te zien van de verplichting 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 hoger dan 90%.

Bij een fase I-onderzoek waarbij pramipexoltabletten met directe en verlengde afgifte werden beoordeeld bij gebruik bij proefpersonen in nuchtere toestand, bleek dat er bij gebruik van dezelfde dagelijkse dosis, wat betreft de minimale en maximale plasmaconcentratie (C_{min} , C_{max}) en de blootstelling (AUC) geen verschil bestond tussen eenmaal daags gebruik van pramipexol, tabletten met verlengde afgifte en driemaal daags gebruik van pramipexol-tabletten.

Bij eenmaal daagse toediening van pramipexol, tabletten met verlengde afgifte komen er in 24 uur minder schommelingen voor in de plasmaconcentratie van pramipexol dan bij driemaal daagse toediening van pramipexoltabletten met directe afgifte.

De maximale plasmaconcentratie wordt ongeveer 6 uur na toediening van eenmaal daags in te nemen Pramipexol Teva, tabletten met verlengde afgifte bereikt. Met betrekking tot de blootstelling wordt de steady-stateconcentratie na maximaal 5 dagen aanhoudend gebruik van het geneesmiddel bereikt.

Toediening met voedsel heeft doorgaans geen invloed op de biologische beschikbaarheid van pramipexol. Het nuttigen van een vetrijke maaltijd induceerde een stijging van de maximale concentratie (C_{max}) van circa 24% optredend na toediening van een enkelvoudige dosis en van circa 20% na toediening van meervoudige doses en een vertraging van ongeveer 2 uur van het moment waarop de maximale concentratie wordt bereikt bij gezonde vrijwilligers. De totale blootstelling (AUC) werd niet beïnvloed door gelijktijdige inname van voedsel. De toename van C_{max} wordt niet als klinisch relevant beschouwd. Bij de fase III-onderzoeken waarin de veiligheid en werkzaamheid van Pramipexol Teva, tabletten met verlengde afgifte werden aangetoond, hoefden de patiënten bij het innemen van de onderzoeksmedicatie geen rekening te houden met de inname van voedsel.

Hoewel het lichaamsgewicht geen invloed heeft op de AUC, bleek het wel van invloed te zijn op het verdelingsvolume en dus ook op de maximale concentratie (C_{max}). Een afname van het lichaamsgewicht met 30 kg leidt tot een stijging van de C_{max} van 45%. Bij fase III-onderzoeken met patiënten met de ziekte van Parkinson werd echter geen klinisch belangrijke invloed gevonden van het lichaamsgewicht op het therapeutische effect en de verdraagbaarheid van Pramipexol Teva, tabletten met verlengde afgifte.

Pramipexol vertoont lineaire kinetiek en een geringe interindividuele variatie in plasmaspiegels.

Distributie

De plasma-eiwitbinding van pramipexol bij de mens is zeer laag (< 20%) en het verdelingsvolume is hoog (400 l). Bij ratten zijn hoge concentraties in hersenweefsel aangetroffen (ongeveer het 8-voudige van de plasmaspiegels).

Biotransformatie

Pramipexol wordt in de mens slechts in geringe mate gemetaboliseerd.

Eliminatie

Renale klaring van onveranderd pramipexol is de belangrijkste uitscheidingsroute. Ongeveer 90% van een radioactief gelabelde (14C-gelabelde) dosis wordt uitgescheiden door de nieren, terwijl minder dan 2% in de feces wordt aangetroffen. De totale lichaamsklaring van pramipexol is ongeveer 500 ml/min; de renale klaring is ongeveer 400 ml/min. De eliminatie halfwaardetijd ($t_{1/2}$) varieert van 8 uur in jongeren tot 12 uur in ouderen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Studies naar de toxiciteit van herhaaldelijk toegediende doses toonden aan dat pramipexol functionele effecten tot gevolg had die waarschijnlijk het gevolg zijn van een overdreven farmacodynamisch effect van het middel, voornamelijk in het centrale zenuwstelsel en in de vrouwelijke voortplantingsorganen.

Bij de cavia werd een afname in diastolische en systolische bloeddruk en in de hartfrequentie waargenomen. Bij de aap werd een tendens naar hypotensie gezien.

Het potentiële effect van pramipexol op de voorplanting is onderzocht in ratten en konijnen. Pramipexol was niet teratogeen in ratten en konijnen maar was embryotoxisch bij de rat bij doses die toxisch zijn voor de moeder.

Vanwege de selectie van de soorten proefdieren en het beperkte aantal parameters dat is onderzocht, zijn de nadelige effecten van pramipexol op de zwangerschap en op de mannelijke vruchtbaarheid niet volledig opgehelderd.

Bij ratten werd een vertraging gezien in de seksuele ontwikkeling (d.w.z. loslaten van de voorhuid en openen van de vagina). De relevantie voor de mens is niet bekend.

Pramipexol was niet genotoxisch. In een studie naar de carcinogeniteit ontwikkelden mannelijke ratten hyperplasieën van de Leydig cellen en adenomen. Dit wordt toegeschreven aan het prolactine-remmende effect van pramipexol. Deze bevinding is niet klinisch relevant voor de mens. In dezelfde studie werd gevonden dat pramipexol in doses van 2 mg/kg (van het zout) en hoger gepaard ging met retinale degeneratie bij albino ratten. Deze laatste bevinding is niet waargenomen bij gepigmenteerde ratten en ook niet in een studie van 2 jaar naar carcinogeniteit in albino muizen en ook niet bij een andere diersoort waarmee onderzoek is gedaan.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Hypromellose
Calciumwaterstoffosfaat
Magnesiumstearaat
Watervrij colloïdaal 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.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Alu/OPA-Alu-PVC blisterverpakking: 10, 30 en 100 tabletten met verlengde afgifte.
Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.
Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Teva Pharma Belgium N.V.
Laarstraat 16
B-2610 Wilrijk

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

0,26 mg: BE468764

1,05 mg: BE468782
2,1 mg: BE468791
3,15 mg: BE468800

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27.01.2015
Datum van laatste verlenging: 24/10/2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 10/2024