

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elk tablet met verlengde afgifte bevat 0,375 mg pramipexoldihydrochloridemonohydraat equivalent aan 0,26 mg pramipexol.

Elk tablet met verlengde afgifte bevat 1,5 mg pramipexoldihydrochloridemonohydraat equivalent aan 1,05 mg pramipexol.

Elk tablet met verlengde afgifte bevat 3 mg pramipexoldihydrochloridemonohydraat equivalent aan 2,1 mg pramipexol.

Elk 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 worden doses in termen van zowel pramipexolbase als pramipexolzout (tussen haakjes) weergegeven.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten met verlengde afgifte.

Pramipexol Retard Sandoz 0,26 mg tabletten met verlengde afgifte: de tabletten van 9 mm zijn wit of bijna wit, cilindrisch, vlak, met afgeschuinde randen en gemarkeerd met 026 aan een kant

Pramipexol Retard Sandoz 1,05 mg tabletten met verlengde afgifte: de tabletten van 10 mm zijn wit of bijna wit, cilindrisch, biconvex en gemarkeerd met 105 aan een kant

Pramipexol Retard Sandoz 2,1 mg tabletten met verlengde afgifte: de tabletten van 10 mm zijn wit of bijna wit, cilindrisch, biconvex en gemarkeerd met 210 aan een kant

Pramipexol Retard Sandoz 3,15 mg tabletten met verlengde afgifte: de tabletten van 11 mm zijn wit of bijna wit, cilindrisch, vlak, met afgeschuinde randen en gemarkeerd met 315 aan een kant

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Pramipexol Retard Sandoz is geïndiceerd bij volwassenen voor de behandeling van de tekenen en symptomen van de idiopathische ziekte van Parkinson, alleen (zonder levodopa) of in combinatie met levodopa, d.w.z. gedurende het verloop van de ziekte tot de late stadia wanneer het effect van levodopa afneemt of inconsistent wordt en er schommelingen in de therapeutische werking optreden (einde van dosis of “aan/uit”-schommelingen).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

Aanvang van de behandeling

De doseringen dienen stapsgewijs te worden opgebouwd met een aanvangsdosis van 0,26 mg van de base (0,375 mg zout) per dag en dan iedere 5 - 7 dagen te worden verhoogd. Zolang de patiënten geen last hebben van niet te verdragen bijwerkingen, dient de dosis te worden getitreerd om een maximale therapeutische werking te verkrijgen.

Oplopend dosisschema van Pramipexol Retard Sandoz tabletten met verlengde afgifte		
Week	Dagelijkse dosis (mg base)	Dagelijkse dosis (mg zout)
1	0,26	0,375
2	0,52	0,75
3	1,05	1,5

Als een verdere verhoging van de dosis noodzakelijk is, dient de dagelijkse dosis met wekelijkse intervallen te worden verhoogd 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 van de base (1,5 mg van het zout) per dag (zie rubriek 4.8).

Patiënten die al pramipexol tabletten innemen, kunnen van de ene op de andere dag overstappen op Pramipexol Retard Sandoz tabletten met verlengde afgifte van dezelfde dagelijkse dosis. Na de overstap op Pramipexol Retard Sandoz 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 van de base (0,375 mg zout) tot een maximum van 3,15 mg van de 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 onderzoeken werd ongeveer 5% van de patiënten behandeld met doses van minder dan 1,05 mg base (1,5 mg zout). Bij voortgeschreden ziekte van Parkinson kunnen pramipexoldoses van meer dan 1,05 mg van de base (1,5 mg van het zout) per dag nuttig zijn bij patiënten bij wie een verlaging van de levodopatherapie wordt beoogd. Aanbevolen wordt de dosis levodopa te verminderen tijdens zowel de dosisescalatie en de onderhoudsbehandeling met pramipexol, afhankelijk van de reacties bij individuele patiënten (zie rubriek 4.5).

Gemiste dosis

Als de inname van een dosis is gemist, moeten de Pramipexol Retard Sandoz tabletten met verlengde afgifte binnen 12 uur na de vast ingeplande tijd worden ingenomen. Na 12 uur moet de gemiste dosis worden weggelaten en moet de volgende dosis de volgende dag op de volgende vast ingeplande tijd 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 onttrekkingsyndroom. Pramipexol dient te worden afgebouwd met een hoeveelheid van 0,52 mg base (0,75 mg zout) per dag totdat de dagelijkse dosis is afgenomen tot 0,264 mg base (0,375 mg zout) per dag (zie rubriek 4.4). Een dopamine-agonist onttrekkingsyndroom 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 eliminatie van pramipexol is afhankelijk van de nierfunctie. Het volgende dosisschema wordt

voorgesteld:

Bij patiënten met een creatinineklaring boven de 50 ml/min is er geen verlaging van de dagelijkse dosis of doseringsfrequentie nodig.

Bij patiënten met een creatinineklaring tussen 30 en 50 ml/min dient de behandeling te worden gestart met 0,26 mg Pramipexol Retard Sandoz tabletten met verlengde afgifte om de andere dag. Wees voorzichtig, de therapeutische respons en tolerantie moeten zorgvuldig worden beoordeeld voordat deze na een week wordt verhoogd tot een dagelijkse dosering. Als een verdere verhoging van de dosis noodzakelijk is, moeten de doses met wekelijkse intervallen 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

De dosis hoeft bij patiënten met leverfalen waarschijnlijk niet noodzakelijk te worden bijgesteld, omdat ca. 90% van de geabsorbeerde werkzame stof 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 bij kinderen onder de 18 jaar is niet vastgesteld. Er is geen relevant gebruik van Pramipexol Retard Sandoz tabletten met verlengde afgifte bij pediatrische patiënten met de ziekte van Parkinson.

Wijze van toediening De tabletten moeten in hun geheel worden ingeslikt met water, er mag niet op worden gekauwd en ze mogen niet worden verdeeld of fijngemaakt. De tabletten kunnen al dan niet bij de maaltijd worden ingenomen en moeten elke dag op ongeveer dezelfde tijd worden ingenomen.

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

Als pramipexol bij een patiënt met de ziekte van Parkinson met nierinsufficiëntie wordt voorgeschreven, wordt een verlaagde dosis aanbevolen overeenkomstig rubriek 4.2.

Hallucinaties

Hallucinaties zijn een bekende bijwerking van de behandeling met dopamine-agonisten en levodopa. Patiënten moeten worden geïnformeerd dat er (voornamelijk visuele) hallucinaties kunnen optreden.

Dyskinesie

Bij gevorderde ziekte van Parkinson kan er in een combinatiebehandeling met levodopa, dyskinesie optreden tijdens de begintitratie van pramipexol. Als dit voorkomt, moet de dosis levodopa 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.

Plotselinge slaapaanvallen en slaperigheid

Pramipexol werd geassocieerd met slaperigheid en episodes van plotselinge slaapaanvallen, in het bijzonder 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 waarschuwingssignalen, werden soms gemeld. Patiënten moeten hierover worden geïnformeerd en worden geadviseerd voorzichtig te zijn als ze tijdens de behandeling met pramipexol moeten rijden of machines bedienen. Patiënten die last hadden van slaperigheid en/of plotselinge slaapaanvallen mogen niet rijden en geen machines bedienen. Verder kan een verlaging van de dosis of beëindiging van de behandeling worden overwogen. Vanwege mogelijke additieve effecten moet voorzichtigheid worden geadviseerd wanneer patiënten andere sedativa of alcohol gebruiken in combinatie met pramipexol (zie de rubrieken 4.5, 4.7 en 4.8).

Impulscontrolestoornissen

Patiënten moeten regelmatig worden gecontroleerd op de ontwikkeling van impulscontrolestoornissen. Patiënten en zorgverleners moeten zich ervan bewust zijn dat er gedragsymptomen van impulscontrolestoornissen inclusief pathologisch gokken, een verhoogd libido, hyperseksualiteit, dwangmatig geld uitgeven of kopen, eetbuien en dwangmatig eten kunnen optreden bij patiënten behandeld met dopamine-agonisten, met inbegrip van pramipexol. Als dergelijke klachten zich ontwikkelen moet een dosisverlaging/geleidelijke beëindiging worden overwogen.

Manie en delirium

Patiënten moeten regelmatig worden gecontroleerd op de ontwikkeling van manie en delirium. Patiënten en zorgverleners moeten zich ervan bewust worden dat manie en delirium kunnen optreden bij patiënten die behandeld worden met pramipexol. Als dergelijke klachten zich ontwikkelen moet een dosisverlaging/geleidelijke beëindiging worden overwogen.

Patiënten met psychotische stoornissen

Patiënten met psychotische stoornissen mogen alleen met dopamine-agonisten 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).

Oogheelkundige controle

Oogheelkundige controle wordt met geregelde tussenpozen aanbevolen, of als er zich gezichtsafwijkingen voordoen.

Ernstige hart- en vaataandoening

In geval van een ernstige hart- en vaataandoening, moet voorzichtigheid worden betracht. Er wordt aanbevolen om de bloeddruk te controleren, vooral bij het begin van de behandeling, vanwege het algemene risico op een staande lage bloeddruk die verband houdt met dopaminerge therapie.

Maligne neuroleptisch syndroom

Er zijn klachten gemeld die lijken te wijzen op een maligne neuroleptisch syndroom bij de abrupte staking van dopaminerge therapie (zie rubriek 4.2).

Restanten in de ontlasting

Bij sommige patiënten is er melding 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.

Dopamine-agonist onttrekkingssyndroom (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.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Plasma-eiwittenbinding

Pramipexol wordt in zeer geringe (< 20%) mate gebonden aan plasma-eiwitten, en bij mensen wordt er een geringe biotransformatie gezien. Daarom zijn interacties met andere geneesmiddelen die van invloed zijn op de plasma-eiwittenbinding of eliminatie door biotransformatie onwaarschijnlijk. Aangezien anticholinergica hoofdzakelijk worden geëlimineerd door biotransformatie, is de mogelijkheid voor een wisselwerking beperkt, hoewel een interactie met anticholinergica niet is onderzocht. Er is geen farmacokinetische interactie met selegiline en levodopa.

Remmers/concurrenten van de actieve niereliminatie-route

Cimetidine verminderde de nierklaring van pramipexol met ongeveer 34%, waarschijnlijk door remming van het kationenuitscheidingstransportsysteem 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. Verlaging van de pramipexoldosis moet worden overwogen wanneer deze geneesmiddelen concomitant met pramipexol worden toegediend.

Combinatie met levodopa

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

Vanwege mogelijke additieve effecten moet voorzichtigheid worden geadviseerd wanneer patiënten andere sedativa of alcohol gebruiken in combinatie met pramipexol (zie de rubrieken 4.4, 4.7 en 4.8).

Antipsychotische middelen

Gelijktijdige toediening van antipsychotische middelen met pramipexol moet worden vermeden (zie rubriek 4.4), bijv. als er antagonistische effecten kunnen worden verwacht.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Het effect op zwangerschap en borstvoeding is niet onderzocht bij mensen. Pramipexol was niet teratogeen bij ratten en konijnen, maar was embryotoxisch bij de rat op maternotoxische doses (zie rubriek 5.3). Pramipexol moet niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap tenzij duidelijk noodzakelijk, d.w.z. als het mogelijke voordeel het mogelijke risico voor de foetus rechtvaardigt.

Borstvoeding

Omdat de behandeling met pramipexol de afscheiding van prolactine bij mensen remt, wordt remming van de lactatie verwacht. De uitscheiding van pramipexol in moedermelk bij vrouwen is niet bestudeerd. Bij ratten was de concentratie aan werkzame stof gerelateerde radioactiviteit hoger in moedermelk dan in plasma.

Bij afwezigheid van menselijke gegevens, dient pramipexol niet te worden gebruikt tijdens de borstvoeding. Maar als het gebruik onvermijdelijk is, moet de borstvoeding worden stopgezet.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen onderzoeken naar het effect op de menselijke vruchtbaarheid uitgevoerd. In dierenstudies had pramipexol invloed op de oestrumcycli en verminderde de vrouwelijke vruchtbaarheid, zoals verwacht voor een dopamine-agonist. Deze onderzoeken gaven echter geen indicatie voor directe of indirecte schadelijke effecten in verband met de mannelijke vruchtbaarheid.

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

Pramipexol kan een aanzienlijke invloed hebben op de rijvaardigheid en het gebruik van machines.

Hallucinaties of slaperigheid kunnen voorkomen.

Patiënten die behandeld worden met pramipexol en last hebben van slaperigheid en/of plotselinge slaapaanvallen moeten worden geïnformeerd dat ze niet mogen rijden en moeten afzien van activiteiten waarbij een verslechterde alertheid henzelf of anderen aan het risico van ernstig letsel of overlijden kan blootstellen (bijv. door de bediening van machines) totdat dergelijke terugkerende episodes en slaperigheid zijn verdwenen (zie ook de rubrieken 4.4, 4.5 en 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Op basis van de analyse van gebundelde placebogecontroleerde onderzoeken, bestaande uit in totaal 1.778 patiënten met de ziekte van Parkinson die pramipexol gebruikten en 1.297 patiënten die placebo gebruikten, werden voor beide groepen vaak medicijnbijwerkingen gemeld. 67% van de patiënten op pramipexol en 54% van de patiënten op placebo meldde ten minste een medicijnbijwerking.

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

Binnen de systeemorgaanklassen zijn de bijwerkingen opgesomd onder de frequentiekoppen (aantal patiënten dat naar verwachting last krijgt van een bijwerking) met behulp van de volgende categorieën: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

De vaakst ($\geq 5\%$) gemelde medicijnbijwerkingen bij patiënten met de ziekte van Parkinson, vaker met een pramipexolbehandeling dan met placebo, waren misselijkheid, dyskinesie, hypotensie, duizeligheid, slaperigheid, slapeloosheid, constipatie, hallucinaties, hoofdpijn en vermoeidheid. De incidentie van slaperigheid is groter bij doses hoger dan 1,5 mg pramipexolzout per dag (zie rubriek 4.2). Een vaker voorkomende medicijnbijwerking in combinatie met levodopa was dyskinesie. Hypotensie kan aan het begin van de behandeling optreden, vooral als pramipexol te snel wordt getitreerd.

Systeemorgaanklasse	Medicijnbijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Soms	Longontsteking
Endocriene aandoeningen	
Soms	Abnormale afscheiding van het antidiuretisch hormoon ¹
Psychische stoornissen	
Vaak	Abnormale dromen, gedragssymptomen van impulscontrolestoornissen en dwangimpulsen; verwarring, hallucinaties, slapeloosheid
Soms	Eetbuien ¹ , dwangmatig winkelen, wanen, hyperfagie ¹ , hyperseksualiteit, libidostoornis, paranoia, pathologisch gokken, rusteloosheid, delirium
Zelden	Manie
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Duizeligheid, dyskinesie, slaperigheid

Vaak	Hoofdpijn
Soms	Amnesie, hyperkinesie, plotselinge slaapaanval, syncope
Oogaandoeningen	
Vaak	Gezichtsverslechtering inclusief diplopie, wazig zien en verminderde gezichtsscherpte
Hartaandoeningen	
Soms	Hartfalen ¹
Bloedvataandoeningen	
Vaak	Hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Soms	Dyspneu, de hik
Maagdarmstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Misselijkheid
Vaak	Constipatie, braken
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Soms	Overgevoeligheid, jeuk, huiduitslag
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak	Vermoeidheid, perifere oedeem
Frequentie niet bekend	Dopamine-agonistonttrekkingssyndroom, inclusief apathie, angst, depressie, vermoeidheid, zweten en pijn
Onderzoeken	
Vaak	Gewichtsverlies inclusief een verminderde eetlust
Soms	Gewichtstoename

¹Deze bijwerking werd waargenomen in de postmarketingervaring. Met 95 % betrouwbaarheid is de frequentie categorie niet groter dan soms, maar kan 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 in verband gebracht met excessieve slaperigheid overdag en plotselinge slaapaanvallen (zie ook rubriek 4.4).

Libidostoornissen

Pramipexol kan soms worden geassocieerd met libidostoornissen (verhoogd of verlaagd).

Impulscontrolestoornissen

Pathologisch gokken, verhoogd libido, hyperseksualiteit, dwangmatig geld uitgeven of kopen, eetbuien en dwangmatig eten kunnen optreden bij patiënten die behandeld zijn met dopamine-agonisten inclusief pramipexol (Zie rubriek 4.4 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik').

In een dwarssectionele, retrospectieve screening en casuscontrolestudie waarin 3.090 patiënten met de ziekte van Parkinson waren opgenomen, had 13,6% van alle patiënten die een dopaminerge of niet-dopaminerge behandeling kregen symptomen van een impulscontroleaandoening tijdens de voorgaande zes maanden. De waargenomen manifestaties omvatten pathologisch gokken, dwangmatig winkelen, eetbuien, en dwangmatig seksueel gedrag (hyperseksualiteit). Mogelijke onafhankelijke risicofactoren voor impulscontrolestoornissen omvatten dopaminerge behandelingen en een dopaminerge behandeling met hogere doses, jongere leeftijd (\leq 65 jaar), niet getrouwd zijn en een zelfgemelde familiegeschiedenis van gokgedrag.

Hartfalen

In klinische onderzoeken en de postmarketingervaring werd hartfalen gemeld bij patiënten met

pramipexol. In een farmaco-epidemiologische studie werd pramipexolgebruik 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).

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).

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

Voor België	Voor Luxemburg
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten Afdeling Vigilantie EUROSTATION II Victor Hortaplein, 40/ 40 B-1060 Brussel Website: www.fagg.be e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be	Website: http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html

4.9 Overdosering

Er is geen klinische ervaring met een omvangrijke overdosis. De verwachte bijwerkingen zouden in verband staan met het farmacodynamische profiel van een dopamine-agonist, inclusief misselijkheid, braken, hyperkinesie, hallucinaties, agitatie en hypotensie. Er is geen antidotum vastgesteld tegen overdosering van een dopamine-agonist. Als er tekenen van stimulatie van het centrale zenuwstelsel zijn, kan een neuroleptisch middel geïndiceerd zijn. De behandeling van de overdosering kan algemene ondersteunende maatregelen vereisen, samen met een maagspoeling, intraveneuze vloeistoffen, toediening van geactiveerde houtskool en electrocardiogramcontrole.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

Pramipexol is een dopamine-agonist die zeer selectief en specifiek bindt aan de D2-subfamilie dopaminereceptoren waarbij dit een voorkeursaffiniteit heeft voor D3-receptoren, en een volledig inherente activiteit heeft.

Pramipexol verlicht motorische gebreken van de ziekte van Parkinson door stimulatie van dopaminereceptoren in het striatum. Dierstudies hebben aangetoond dat pramipexol de dopaminesynthese, vrijgifte, en omzetting remt.

Farmacodynamische effecten

Bij menselijke vrijwilligers werd een dosisafhankelijke afname van prolactine waargenomen. In een klinisch onderzoek met gezonde vrijwilligers, waarin pramipexol tabletten met verlengde afgifte

sneller werd getitreerd (om de 3 dagen) dan aanbevolen, tot 3,15 mg pramipexolbase (4,5 mg zout) per dag, werd een verhoging van de bloeddruk en hartslag waargenomen. Een dergelijk effect werd niet geobserveerd in patiëntonderzoeken.

Klinische werkzaamheid en veiligheid bij de ziekte van Parkinson

Bij patiënten verlicht pramipexol de tekenen en klachten van de idiopathische ziekte van Parkinson. Placebogecontroleerde klinische onderzoeken omvatten ongeveer 1.800 patiënten in de Hoehn- en Yahr-stadia I – V die behandeld werden met pramipexol. Van deze verkeerden er ongeveer 1.000 in meer gevorderde stadia, kregen een samengaannde levodopatherapie, en hadden te lijden van motorische complicaties.

In de vroege en gevorderde ziekte van Parkinson bleef de werkzaamheid van pramipexol in gecontroleerde klinische onderzoeken gedurende ongeveer zes maanden gehandhaafd. In open vervolgonderzoeken die langer dan drie jaar duurden, waren er geen tekenen van een afnemende werkzaamheid.

In een gecontroleerd dubbelblind klinisch onderzoek met een duur van 2 jaar, vertraagde de aanvangsbehandeling met pramipexol het begin van de motorische complicaties significant, en verminderde hun voorkomen in vergelijking met de aanvangsbehandeling met levodopa. Deze vertraging van de motorische complicaties met pramipexol zou in evenwicht zijn met een grotere verbetering van de motorische functie met levodopa (zoals gemeten door middel van de verandering van de UPDRS-score). De algehele incidentie van hallucinaties en slaperigheid was in het algemeen hoger tijdens de escalatiefase bij de pramipexolgroep. Maar er was geen significant verschil tijdens de onderhoudsfase. Deze punten moeten in aanmerking worden genomen wanneer er een pramipexolbehandeling wordt begonnen 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 multinationalaal 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 met 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 samengaannd 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 voorname secundaire (rustige periode) werkzaamheidseindpunten.

De werkzaamheid en tolerantie wanneer er van de ene dag op de andere werd overgeschakeld van pramipexol tabletten op pramipexol tabletten met verlengde afgifte met 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 een patiënt die overschakelde op pramipexol kreeg te maken met een geneesmiddelgerelateerd ongewenst voorval wat 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 pramipexoltabletten 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 een 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 pramipexoltabletten met onmiddellijke afgifte.

De maximumplasmaconcentraties treden ongeveer 6 uur na toediening van pramipexol tabletten met verlengde afgifte, eenmaal daags, op. Een constante blootstellingstoestand wordt op zijn laatst 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 verscheidene doses en een vertragingstijd van ongeveer 2 uur om de piekconcentratie te bereiken. De totale blootstelling (AUC) werd niet beïnvloed door concomitante inname van voedsel. De toename van C_{\max} wordt klinisch niet 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 verband met de voedselinname.

Hoewel het lichaamsgewicht geen invloed heeft op de AUC, werd gevonden 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} van 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 opgemerkt.

Pramipexol vertoont een lineaire kinetiek en een kleine variatie van de plasmaspiegels tussen de patiënten.

Distributie

Bij mensen is de eiwitbinding van pramipexol zeer laag (< 20%) en is het distributievolume groot (400 l). Hoge hersenweefselconcentraties werden waargenomen bij de rat (ca. het 8-voudige vergeleken met het plasma).

Biotransformatie

Pramipexol wordt slechts in geringe mate gemetaboliseerd bij mensen.

Eliminatie

Uitscheiding van ongewijzigde pramipexol via de nieren is de belangrijkste eliminatieroute. Ongeveer 90% van de met ¹⁴C-gelabelde dosis wordt uitgescheiden door de nieren terwijl minder dan 2% in de feces wordt gevonden. De totale klaring van pramipexol is ongeveer 500 ml/min en de nierklaring is ongeveer 400 ml/min. De halfwaardetijd van de eliminatie ($t_{1/2}$) varieert van 8 uur bij jongeren tot 12 uur bij ouderen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Herhaalde dosistoxiciteitsstudies toonden aan dat pramipexol functionele effecten uitoefende, hoofdzakelijk met betrekking tot het CZS en het vrouwelijke voortplantingsstelsel, en waarschijnlijk resulterend uit 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 mogelijke effecten van pramipexol op de voortplantingsfunctie zijn onderzocht bij ratten en konijnen. Pramipexol was niet teratogeen bij ratten en konijnen, maar was embryotoxisch bij de rat bij toxische doses voor de moeder. Door de selectie van diersoorten en het beperkte aantal onderzochte parameters, zijn de bijwerkingen van pramipexol op zwangerschap en mannelijke vruchtbaarheid niet volledig opgehelderd.

Een vertraging in de seksuele ontwikkeling (d.w.z., scheiding van de voorhuid en opening van de schede) werd bij ratten waargenomen. De relevantie voor mensen is onbekend.

Pramipexol was niet genotoxisch. In een carcinogeniteitsstudie ontwikkelden mannelijke ratten Leydig-celhyperplasie en adenoma's, die worden verklaard door het prolactineremmende effect van pramipexol. Dit resultaat is niet klinisch relevant voor de mens. Dezelfde studie toonde ook aan dat pramipexol, bij doses van 2 mg/kg (van het zout) en hoger, werd geassocieerd met retinadegeneratie bij albino ratten. De laatste bevinding werd niet waargenomen bij gepigmenteerde ratten, noch in een 2-jaars carcinogeniteitsstudie bij de albino muis of in enige andere onderzochte soort.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Hypromellose
Calciumwaterstoffosfaat, watervrij
Magnesiumstearaat
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking OPA-Al-pvc/Al: 10, 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.

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

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

Sandoz nv/sa
Telecom Gardens, Medialaan 40
B- 1800 Vilvoorde

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

BE461297 (0,26 mg)
BE461315 (1,05 mg)
BE461333 (2,1 mg)
BE461351 (3,15 mg)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 Augustus 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring: 06/2020

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is verkrijgbaar op de website van het FAGG.