

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pramipexole Viatris 0,088 mg tabletten
Pramipexole Viatris 0,18 mg tabletten
Pramipexole Viatris 0,35 mg tabletten
Pramipexole Viatris 0,7 mg tabletten
Pramipexole Viatris 1,1 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 0,125 mg pramipexoldihydrochloride-monohydraat, overeenkomend met 0,088 mg pramipexol.

Elke tablet bevat 0,25 mg pramipexoldihydrochloride-monohydraat, overeenkomend met 0,18 mg pramipexol.

Elke tablet bevat 0,5 mg pramipexoldihydrochloride-monohydraat, overeenkomend met 0,35 mg pramipexol.

Elke tablet bevat 1,0 mg pramipexoldihydrochloride-monohydraat, overeenkomend met 0,7 mg pramipexol.

Elke tablet bevat 1,5 mg pramipexoldihydrochloride-monohydraat, overeenkomend met 1,1 mg pramipexol.

Let op:

In de literatuur worden pramipexol doses weergegeven als de zoutvorm.

Daarom zullen doses in deze tekst worden weergegeven in zowel de base als de zoutvorm van pramipexol (tussen haakjes).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Sterkte (mg zout)	Uiterlijk
0,125	Witte tot gebroken witte, 6,35 mm, ronde, platte tablet met de inscriptie 'PX1' aan één kant van de tablet en 'M' aan de andere kant
0,25	Witte tot gebroken witte, 9,0 mm x 4,5 mm, ovale, biconvexe tablet met de inscriptie 'PX2' aan één kant van de tablet en 'M' aan één kant van de breukstreep aan de andere kant
0,5	Witte tot gebroken witte, 8,0 mm x 5,1 mm, ovale, biconvexe tablet met de inscriptie 'PX3' aan één kant van de tablet en 'M' aan één kant van de breukstreep aan de andere kant
1,0	Witte tot gebroken witte, 8,0 mm, ronde, platte tablet met de inscriptie 'M' boven 'PX4' aan één kant van de tablet en een breukstreep aan de andere kant
1,5	Witte tot gebroken witte, 9,70 mm, ronde, platte tablet met de inscriptie 'M' boven 'PX5' aan één kant van de tablet en een breukstreep aan de andere kant

Alle tabletten kunnen worden verdeeld in gelijke doses (met uitzondering van de 0,088/0,125 mg tablet).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

Pramipexole Viatris is geïndiceerd bij volwassenen voor de symptomatische behandeling van matig ernstig tot ernstig idiopathisch rustelozebenenensyndroom in doses tot 0,54 mg base (0,75 mg zout) (zie rubriek 4.2).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Ziekte van Parkinson

De dagdosering wordt in 3 gelijke doses, verdeeld over de dag, toegediend.

Aanvang van de behandeling

Doseringen dienen stapsgewijs te worden opgebouwd, te beginnen met een aanvangsdosering van 0,264 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 bijwerkingen, dient de dosis te worden getitreerd om een maximaal therapeutisch effect te verkrijgen.

Oplopend doseringsschema van Pramipexole Viatris				
Week	Dosis (mg base)	Totale dagdosering (mg base)	Dosis (mg zout)	Totale dagdosering (mg zout)
1	3 x 0,088	0,264	3 x 0,125	0,375
2	3 x 0,18	0,54	3 x 0,25	0,75
3	3 x 0,35	1,1	3 x 0,5	1,50

Indien verdere dosisverhoging noodzakelijk is, dient de dagelijkse dosis in wekelijkse intervallen met 0,54 mg base (0,75 mg zout) te worden verhoogd tot een maximum dosis van 3,3 mg base (4,5 mg zout) per dag.

Er dient echter te worden opgemerkt dat de incidentie van slaperigheid toeneemt bij doseringen hoger dan 1,1 mg base (1,5 mg zout) per dag (zie rubriek 4.8).

Onderhoudsbehandeling

De individuele dosis van pramipexol dient tussen 0,264 mg base (0,375 mg zout) en maximaal 3,3 mg base (4,5 mg zout) per dag te liggen. In belangrijke studies werd tijdens de oplopende dosering effectiviteit aangetoond vanaf een dagelijkse dosis van 1,1 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 1,1 mg base (1,5 mg zout). In het gevorderde stadium van de ziekte van Parkinson kan het gebruik van pramipexoldoses hoger dan 1,1 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 Pramipexole Viatris de dosis levodopa te verlagen, afhankelijk van de reactie van de individuele patiënt (zie rubriek 4.5).

Staken van de behandeling

Plotseling stoppen van een dopaminerge behandeling kan leiden tot de ontwikkeling van een maligne neurolepticasyndroom of een dopamine-agonistonttrekkingssyndroom. Daarom dient pramipexol te worden afgebouwd met een hoeveelheid van 0,54 mg base (0,75 mg zout) per dag totdat de dagelijkse dosis is afgenomen tot 0,54 mg base (0,75 mg zout). Nadien dient de dosis te worden afgebouwd met 0,264 mg base (0,375 mg zout) per dag (zie rubriek 4.4). Een dopamine-agonistonttrekkingssyndroom kan ook tijdens het afbouwen van de behandeling optreden, en in dat geval kan het nodig zijn de dosis tijdelijk weer te verhogen voor de behandeling verder afgebouwd wordt (zie rubriek 4.4).

Nierinsufficiëntie

De uitscheiding van pramipexol is afhankelijk van de nierfunctie. Het voorgestelde doseringsschema voor de aanvang van de behandeling is als volgt:

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 20 en 50 ml/min, dient de behandeling te worden begonnen met een dagdosering van Pramipexole Viatris in twee aparte doses, te beginnen met 0,088 mg base (0,125 mg zout) tweemaal daags (0,176 mg base/0,25 mg zout per dag). Een maximale dagelijkse dosering van 1,57 mg pramipexolbase (2,25 mg zout) dient niet overschreden te worden.

Bij patiënten met een creatinineklaring van minder dan 20 ml/min, dient de dagdosering van Pramipexole Viatris te worden toegediend als een enkele dosis, te beginnen vanaf 0,088 mg base (0,125 mg zout) per dag. Een maximale dagelijkse dosering van 1,1 mg pramipexolbase (1,5 mg zout) dient niet overschreden te worden.

Als de nierfunctie tijdens de onderhoudsbehandeling verslechtert, dient de dagdosering van Pramipexole Viatris te worden verlaagd met hetzelfde percentage als de afname in de creatinineklaring. Dat wil dus zeggen wanneer de creatinineklaring afneemt met 30%, dient tevens de dagdosering van Pramipexole Viatris met 30% te worden verlaagd. De dagdosering kan worden toegediend in twee aparte doses indien de creatinineklaring tussen 20 en 50 ml/min is en als een enkelvoudige dosis indien de klaring minder dan 20 ml/min bedraagt.

Leverinsufficiëntie

Aanpassing van de dosis bij patiënten met leverinsufficiëntie is waarschijnlijk niet nodig, aangezien ongeveer 90% van de geabsorbeerde werkzame stof door de nieren wordt uitgescheiden. De mogelijke invloed van leverinsufficiëntie op de farmacokinetiek van Pramipexole Viatris is echter niet onderzocht.

Pediatrische populatie

De veiligheid en werkzaamheid van Pramipexole Viatris bij kinderen jonger dan 18 jaar is niet vastgesteld. Het gebruik van Pramipexole Viatris voor de ziekte van Parkinson bij kinderen is niet relevant.

Rustelozebenensyndroom

De aanbevolen startdosering van Pramipexole Viatris is 0,088 mg base (0,125 mg zout) eenmaal per dag 2-3 uur voor het slapengaan. Bij patiënten bij wie de symptomen nog meer moeten worden verlicht, mag de dosering om de 4-7 dagen worden verhoogd tot een maximum van 0,54 mg base (0,75 mg zout) per dag (zoals getoond in de onderstaande

tabel). De laagste effectieve dosering moet worden gebruikt (zie rubriek 4.4 Augmentatie van Rustelozebenensyndroom).

<u>Toedieningsschema van Pramipexole Viatris</u>		
<u>Stap</u>	<u>Eenmaal per dag 's avonds (mg base)</u>	<u>Eenmaal per dag 's avonds (mg zout)</u>
1	0,088	0,125
2*	0,18	0,25
3*	0,35	0,50
4*	0,54	0,75

* zo nodig

De respons van de patiënt moet na 3 maanden behandeling opnieuw worden geëvalueerd en de arts moet dan nagaan of het nodig is de behandeling voort te zetten. Als de behandeling gedurende meer dan enkele dagen wordt onderbroken, moet ze op dezelfde manier worden hervat met een geleidelijke verhoging van de dosering zoals hierboven uitgelegd.

Stopzetting van de behandeling

De dagdosering bij de behandeling van het rustelozebenensyndroom is niet hoger dan 0,54 mg base (0,75 mg zout). Pramipexole Viatris kan dus worden stopgezet zonder de dosering te verlagen. In een placebogecontroleerde studie van 26 weken werd bij 10% van de patiënten (14 van de 135) een heropflakking van de symptomen van het rustelozebenensyndroom (verergering van de ernst van de symptomen in vergelijking met het begin) waargenomen na plotselinge stopzetting van de behandeling. Dat effect was vergelijkbaar met alle doseringen.

Nierinsufficiëntie

De eliminatie van pramipexol hangt af van de nierfunctie. Bij patiënten met een creatinineklaring hoger dan 20 ml/min. hoeft de dagdosering niet te worden verlaagd. Het gebruik van Pramipexole Viatris is niet onderzocht bij hemodialysepatiënten of patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie.

Leverinsufficiëntie

De dosering hoeft niet te worden aangepast bij patiënten met leverfalen aangezien ongeveer 90% van de geabsorbeerde werkzame stof door de nieren wordt uitgescheiden.

Pediatrische patiënten

Pramipexole Viatris wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar bij gebrek aan gegevens over de veiligheid en de werkzaamheid.

Gilles de la tourettesyndroom

Pediatrische patiënten

Pramipexole Viatris wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar aangezien de werkzaamheid en de veiligheid niet zijn vastgesteld in die populatie. Pramipexole Viatris mag niet worden gebruikt bij kinderen of adolescenten met een gilles de la tourettesyndroom aangezien de risico-batenverhouding in die indicatie negatief is (zie rubriek 5.1).

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

De tabletten moeten door de mond worden ingenomen met water en mogen met of zonder voedsel 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

Bij het voorschrijven van Pramipexole Viatris 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 kunnen optreden.

Dyskinesie

In het gevorderde stadium van de ziekte van Parkinson kan, bij gebruik in combinatie met levodopa, dyskinesie optreden gedurende de eerste titratie met Pramipexole Viatris. 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 af en toe 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, in sommige gevallen zonder dat men zich er bewust van was, of niet voorafgegaan door waarschuwingssignalen, zijn soms gemeld. Patiënten moeten hierover worden geïnformeerd en moeten worden geadviseerd voorzichtig te zijn tijdens het rijden of het bedienen van machines gedurende de behandeling met Pramipexole Viatris.

Patiënten die slaperig zijn geworden en/of episodes van een plotselinge slaapaanval hebben ervaren, mogen niet rijden of geen machines bedienen. 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 rubrieken 4.5, 4.7 en 4.8).

Stoornissen in de impulsbeheersing

De patiënten moeten regelmatig worden gevolgd op ontwikkeling van stoornissen van de impulscontrole. Patiënten en hulpverleners moeten weten dat gedragsymptomen kunnen optreden van stoornissen van de impulscontrole waaronder pathologisch gokken, verhoogde libido en hyperseksualiteit, dwangmatig uitgeven of kopen, eetbuien en dwangmatig eten bij patiënten die worden behandeld met dopamine-agonisten waaronder Pramipexole Viatris.

Als dergelijke symptomen optreden, moet worden overwogen om de dosering te verlagen of de behandeling geleidelijk stop te zetten.

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 enkel met dopamine-agonisten te worden behandeld als de mogelijke voordelen de risico's overtreffen.

Gelijktijdige toediening van antipsychotische geneesmiddelen en pramipexol moet vermeden worden (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 die in verband wordt gebracht met dopaminerge therapie.

Maligne neurolepticasyndroom

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

Dopamine-agonistonttrekkingssyndroom (DAOS)

Er is melding gemaakt van een DAOS met dopamine-agonisten, waaronder pramipexol (zie rubriek 4.8). Om de behandeling bij patiënten met de ziekte van Parkinson stop te zetten, moet pramipexol worden afgebouwd (zie rubriek 4.2). Uit beperkte gegevens blijkt dat patiënten met impulscontrolestoornissen en patiënten die een hoge dagdosis en/of hoge cumulatieve dosissen van dopamine-agonisten krijgen een hoger risico kunnen lopen om DAOS te ontwikkelen. Mogelijke onttrekkingssymptomen zijn apathie, angst, depressie, vermoeidheid, zweten en pijn, die niet reageren op levodopa. Patiënten moeten worden geïnformeerd over mogelijke onttrekkingssymptomen voordat pramipexol wordt afgebouwd en stopgezet. Tijdens het afbouwen en de stopzetting van de behandeling moeten patiënten strikt gecontroleerd worden. In het geval van ernstige en/of aanhoudende onttrekkingssymptomen kan overwogen worden om tijdelijk opnieuw pramipexol toe te dienen in de laagste werkzame dosis.

Augmentatie van Rustelozebenenensyndroom

Behandeling van het rustelozebenenensyndroom met pramipexol kan resulteren in augmentatie. Onder augmentatie wordt verstaan een vroeger optreden van de symptomen 's avonds (of zelfs in de middag), een toename van de symptomen en uitbreiding van de symptomen naar andere extremiteiten. Het risico op augmentatie kan toenemen bij een hogere dosering. Voorafgaand aan de behandeling moeten patiënten worden geïnformeerd dat augmentatie kan optreden en moet hen geadviseerd worden dat zij contact moeten opnemen met hun arts als zij symptomen van augmentatie ervaren. Als augmentatie wordt

vermoed, moet aanpassing in de dosering tot de laagste effectieve dosering, of stopzetting van pramipexol worden overwogen (zie rubriek 4.2 en 4.8).

Pramipexole Viatris bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet en is dus nagenoeg 'natriumvrij'.

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. Er is echter geen onderzoek gedaan naar de interactie met anticholinergica. Er is geen farmacokinetische interactie met selegiline en levodopa.

Remmers/competitieve stoffen van het actieve renale eliminatie systeem

Cimetidine reduceerde 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 procaïnamide kunnen dus interfereren met pramipexol waardoor een verminderde klaring van pramipexol ontstaat. Reductie van de dosis pramipexol dient te worden overwogen wanneer deze geneesmiddelen samen met Pramipexole Viatris worden gegeven.

Combinatie met levodopa

Als Pramipexole Viatris in combinatie met levodopa wordt gegeven, wordt geadviseerd om tijdens het verhogen van de dosis Pramipexole Viatris de levodopadosis te verlagen en de dosering van andere antiparkinsonmedicatie constant te houden.

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 rubrieken 4.4, 4.7 en 4.8).

Antipsychotische geneesmiddelen

Gelijktijdige toediening van antipsychotische geneesmiddelen en pramipexol moet vermeden worden (zie rubriek 4.4), bijv. wanneer verwacht wordt dat er een antagonistisch effect zal optreden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is bij mensen geen onderzoek verricht naar het effect op de zwangerschap en borstvoeding. Pramipexol was niet teratogeen in ratten en konijnen maar was embryotoxisch bij de rat bij doses die toxisch zijn voor de moeder (zie rubriek 5.3). Pramipexole Viatris 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 bij 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 Pramipexole Viatris niet tijdens het geven van borstvoeding te worden gebruikt. Wanneer het gebruik echter noodzakelijk is, dient de borstvoeding te worden gestaakt.

Vruchtbaarheid

Er werd geen onderzoek naar de vruchtbaarheid bij de mens uitgevoerd. In dieronderzoek had pramipexol invloed op de bronstcycli en verminderde het de vruchtbaarheid van de wijfjesdieren zoals te verwachten was met een dopamine-agonist. In die studies werden echter geen directe of indirecte schadelijke effecten op de vruchtbaarheid van de mannetjesdieren waargenomen.

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

Pramipexole Viatris kan de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen ernstig beïnvloeden.

Hallucinaties en slaperigheid kunnen voorkomen.

Patiënten die met Pramipexole Viatris 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 rubrieken 4.4, 4.5 en 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Gebaseerd op de analyse van gepoolde placebo-gecontroleerde onderzoeken, waarbij in totaal 1923 patiënten behandeld werden met pramipexol en 1354 patiënten placebo kregen, werden voor beide groepen frequent bijwerkingen gerapporteerd. 63% van de patiënten uit de groep die pramipexol kreeg en 52% van de patiënten uit de placebogroep meldden ten minste één bijwerking.

De meerderheid van de bijwerkingen treedt in het begin van de therapie op en verdwijnt meestal, zelfs bij voortzetting van de behandeling.

Per systeem/orgaanklasse worden bijwerkingen weergegeven naar frequentie (aantal patiënten dat naar verwachting de reactie doormaakt), volgens onderstaande indeling: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Ziekte van Parkinson, meest voorkomende bijwerkingen

De meest voorkomende ($\geq 5\%$) 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, obstipatie, hallucinatie, hoofdpijn en vermoeidheid. De incidentie van slaperigheid neemt toe bij doseringen hoger dan 1,5 mg pramipexolzout 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.

Tabel 1: Ziekte van Parkinson

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking
----------------------	------------

Infecties en parasitaire aandoeningen	
Soms	pneumonie
Endocriene aandoeningen	
Soms	abnormale secretie van antidiuretisch hormoon ¹
Psychische stoornissen	
Vaak	abnormale dromen, gedragssymptomen van stoornissen in de impulsbeheersing en dwanghandelingen; verwardheid, hallucinaties, slapeloosheid
Soms	eetaanvallen ¹ , dwangmatig winkelen, waanvoorstellingen, hyperfagie ¹ , hyperseksualiteit, libidostoornis, paranoia, pathologisch gokken, rusteloosheid, delirium
Zelden	manie
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak	duizeligheid, dyskinesie, slaperigheid
Vaak	hoofdpijn
Soms	geheugenverlies, hyperkinesie, plotseling opkomen van slaap, syncope
Oogaandoeningen	
Vaak	visuele stoornissen inclusief diplopie, wazig zien en verminderde visuele scherppte
Hartaandoeningen	
Soms	hartfalen ¹
Bloedvataandoeningen	
Vaak	hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Soms	dyspneu, hik
Maag-darmstelselaandoeningen	
Zeer vaak	misselijkheid
Vaak	obstipatie, overgeven
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Soms	overgevoeligheid, jeuk, uitslag
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Zelden	spontane peniserectie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak	vermoeidheid, perifeer oedeem
Niet bekend	dopamine-agonistonttrekkingssyndroom, met inbegrip van apathie, angst, depressie, vermoeidheid, zweten en pijn
Onderzoeken	
Vaak	gewichtsafname met inbegrip van verminderde eetlust
Soms	gewichtstoename

¹ Die bijwerking werd waargenomen in de postmarketingbewaking. Met 95% zekerheid is de frequentie categorie niet hoger dan soms, maar het zou minder kunnen zijn. Een precieze raming van de frequentie is niet mogelijk omdat de bijwerking niet werd waargenomen in de gegevensbank van klinische studies bij 2.762 patiënten met de ziekte van Parkinson die werden behandeld met pramipexol.

Frequentste bijwerkingen bij behandeling van het rustelozebenensyndroom

De meest voorkomende (≥ 5%) bijwerkingen bij patiënten met een rustelozebenensyndroom die behandeld werden met pramipexol, waren misselijkheid, hoofdpijn, duizeligheid en vermoeidheid. Misselijkheid en vermoeidheid werden vaker gezien bij vrouwelijke patiënten

behandeld met pramipexol (respectievelijk 20,8% en 10,5%) dan bij mannen (respectievelijk 6,7% en 7,3%).

Tabel 2: Rustelozebenenyndroom

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Soms	Pneumonie ¹
Endocriene aandoeningen	
Soms	abnormale secretie van antidiuretisch hormoon ¹
Psychische stoornissen	
Vaak	abnormale dromen, slapeloosheid
Soms	gedragssymptomen van stoornissen in de impulsbeheersing en dwanghandelingen ¹ zoals eetaanvallen, dwangmatig winkelen, hyperseksualiteit, en pathologisch gokken ¹ ; waanvoorstellingen ¹ , hyperfagie ¹ , paranoia ¹ , verwardheid, hallucinaties, libidostoornis, rusteloosheid, manie ¹ , delirium ¹
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak	augmentatie van rustelozebenenyndroom
Vaak	duizeligheid, hoofdpijn, slaperigheid
Soms	geheugenverlies ¹ , dyskinesie, hyperkinesie ¹ , plotseling opkomen van slaap, syncope
Oogaandoeningen	
Soms	visuele stoornissen inclusief diplopie, troebel zien en verminderde visuele scherpte
Hartaandoeningen	
Soms	hartfalen ¹
Bloedvataandoeningen	
Soms	hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Soms	dyspneu, hik
Maag-darmstelselaandoeningen	
Zeer vaak	misselijkheid
Vaak	obstipatie, overgeven
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Soms	overgevoeligheid, jeuk, uitslag
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Zelden	spontane peniserectie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak	vermoeidheid
Soms	perifeer oedeem
Niet bekend	dopamine-agonistonttrekkingssyndroom, met inbegrip van apathie, angst, depressie, vermoeidheid, zweten en pijn
Onderzoeken	
Soms	gewichtsafname met inbegrip van verminderde eetlust, gewichtstoename

¹ Die bijwerking werd waargenomen in de postmarketingbewaking. Met 95% zekerheid is de frequentie categorie niet hoger dan soms, maar het zou minder kunnen zijn. Een precieze

raming van de frequentie is niet mogelijk omdat de bijwerking niet werd waargenomen in de gegevensbank van klinische studies bij 1395 patiënten die werden behandeld met pramipexol voor het rustelozebenensyndroom.

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).

Libidostoornissen

Pramipexol kan in sommige gevallen geassocieerd worden met libidostoornissen (toename of afname van de libido).

Stoornissen in de impulsbeheersing

Pathologisch gokken, verhoogde libido, hyperseksualiteit, dwangmatig uitgeven of kopen, eetbuien en dwangmatig eten kunnen optreden bij patiënten die worden behandeld met dopamine-agonisten zoals Pramipexole Viatris (zie rubriek 4.4).

In een cross-sectionele, retrospectieve screening en case-control onderzoek onder 3.090 patiënten met de ziekte van Parkinson, bleek dat 13,6% van alle patiënten die een dopaminerge of niet-dopaminerge behandeling kregen, symptomen van stoornissen in de impulsbeheersing had vertoond gedurende de voorafgaande 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 de behandeling met dopamine-agonisten waaronder pramipexol wordt afgebouwd of stopgezet (zie rubriek 4.4).

Hartfalen

In klinische studies en de postmarketingbewaking werd hartfalen gerapporteerd bij patiënten met pramipexol. In een farmaco-epidemiologische studie ging het gebruik van pramipexol gepaard met een hoger risico op hartfalen dan bij de 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:

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: antiparkinsongeneesmiddelen, dopamine-agonisten, ATC-code N04BC05.

Werkingsmechanisme

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

Pramipexol vermindert de motorische stoornissen die verband houden met de ziekte van Parkinson door stimulatie van dopaminereceptoren in het striatum. In dierexperimenteel onderzoek is aangetoond dat pramipexol de synthese, de release en de turnover van dopamine remt.

Het werkingsmechanisme van pramipexol bij de behandeling van het rustelozebenenensyndroom is niet bekend. Er zijn neurofarmacologische aanwijzingen dat het dopaminerge systeem een belangrijke rol speelt.

Farmacodynamische effecten

Bij vrijwilligers werd een dosis-afhankelijke afname in prolactine gevonden. Bij een klinisch onderzoek met gezonde vrijwilligers, waarbij pramipexole 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 bij patiënten de verschijnselen en symptomen van de idiopathische ziekte van Parkinson. Bij placebogecontroleerde klinische onderzoeken zijn circa 1800 patiënten met stadium I-V van de ziekte van Parkinson (volgens Hoehn & Yahr) behandeld met pramipexol. Van deze patiënten waren er ongeveer 1000 die in een verder gevorderd stadium van de ziekte verkeerden, die gelijktijdig ook levodopa kregen en aan motorische complicaties leden.

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 verlengingsonderzoeken 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 initiële behandeling met pramipexol het optreden van bewegingsstoornissen significant uit en verminderde het voorkomen van bewegingsstoornissen in vergelijking met de initiële behandeling met levodopa. Dit vertraagde optreden van bewegingsstoornissen met pramipexol dient te worden afgewogen tegen de verbetering in de bewegingscoördinatie met levodopa (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 titratiefase met pramipexol. Er was echter

geen significant verschil tijdens de onderhoudsfase. Deze punten moeten in overweging worden genomen bij het starten van pramipexolbehandeling bij patiënten met de ziekte van Parkinson.

Pediatrische patiënten

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid bij de behandeling van het rustelozebenenensyndroom

De werkzaamheid van pramipexol werd onderzocht in vier placebogecontroleerde klinische studies bij ongeveer 1000 patiënten met een matig tot zeer ernstig idiopathisch rustelozebenenensyndroom.

De primaire uitkomstmaten van werkzaamheid waren de gemiddelde verandering van de IRLS-score (Restless Legs Syndrome Rating Scale) en de Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I). Er was een statistisch significant verschil in beide primaire eindpunten tussen de groepen die werden behandeld met 0,25 mg, 0,5 mg en 0,75 mg pramipexolzout, en de placebogroep. Na 12 weken behandeling verbeterde de IRLS-score van 23,5 tot 14,1 punten in de placebogroep en van 23,4 tot 9,4 punten in de pramipexolgroepen (alle doseringen samen). Het gecorrigeerde gemiddelde verschil was -4,3 punten (95% betrouwbaarheidsinterval - 6,4 tot - 2,1, p-waarde < 0,0001). Het percentage CGI-I-responders (beter, zeer sterk verbeterd) was 51,2% in de placebogroep en 72,0% in de pramipexolgroep (verschil 20%, 95% BI 8,1% tot 31,8%, p < 0,0005).

Werkzaamheid werd waargenomen met 0,088 mg base (0,125 mg zout) per dag na de eerste week van de behandeling.

In een placebogecontroleerde polysomnografische studie van 3 weken verminderde pramipexol het aantal periodieke bewegingen van de ledematen in bed significant.

De werkzaamheid op langere termijn werd geëvalueerd in een placebogecontroleerde klinische studie. Na 26 weken behandeling bedroeg de gecorrigeerde gemiddelde daling van de totale IRLS-score 13,7 punten in de pramipexolgroep en 11,1 punten in de placebogroep. Het gemiddelde verschil tussen de behandelingsgroepen (- 2,6) was statistisch significant (p=0,008). Het percentage CGI-I-responders (veel verbeterd, zeer veel verbeterd) bedroeg 50,3% (80/159) in de placebogroep en 68,5% (111/162) in de pramipexolgroep (p = 0,001), wat overeenstemde met een NNT (aantal te behandelen patiënten) van 6 (95% BI 3,5-13,4).

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 één of meer subgroepen van pediatrische patiënten met het rustelozebenenensyndroom (zie rubriek 4.2 voor informatie over gebruik bij pediatrische patiënten).

Klinische werkzaamheid en veiligheid bij behandeling van het gilles de la tourettesyndroom

De werkzaamheid van pramipexol (0,0625-0,5 mg/d) bij pediatrische patiënten van 6-17 jaar met een gilles de la tourettesyndroom werd geëvalueerd in een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie van 6 weken met flexibele dosering. In het totaal werden 63 patiënten gerandomiseerd (43 naar pramipexol en 20 naar de placebo). Het primaire eindpunt was de verandering van de totale tic-score (TTS) op de Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS) ten opzichte van de beginwaarde. Er werd geen verschil waargenomen in het primaire eindpunt of een van de secundaire eindpunten van werkzaamheid zoals de totale YGTSS-score, de Patient Global Impression of Improvement

(PGI-I), de Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I) of de Clinical Global Impressions of Severity of Illness (CGI-S) tussen pramipexol en de placebo.

Bijwerkingen die zijn opgetreden bij minstens 5% van de patiënten in de pramipexolgroep en die vaker zijn opgetreden bij de patiënten die werden behandeld met pramipexol dan bij de patiënten in de placebogroep, waren hoofdpijn (27,9%, placebo 25,0%), slaperigheid (7,0%, placebo 5,0%), nausea (18,6%, placebo 10,0%), braken (11,6%, placebo 0,0%), bovenbuikpijn (7,0%, placebo 5,0%), orthostatische hypotensie (9,3%, placebo 5,0%), spierpijn (9,3%, placebo 5,0%), slaapstoornis (7,0%, placebo 0,0%), dyspneu (7,0%, placebo 0,0%) en bovensteluchtweginfectie (7,0%, placebo 5,0%). Andere significante bijwerkingen die hebben geleid tot stopzetting van de studiemedicatie bij de patiënten die pramipexol kregen, waren verwardheid, spraakstoornis en verergering van de toestand (zie rubriek 4.2).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Pramipexol wordt na orale toediening snel en volledig geabsorbeerd. De absolute biologische beschikbaarheid is meer dan 90% en de maximum plasmaspiegels worden tussen 1 en 3 uur bereikt. De snelheid van pramipexol absorptie neemt niet af door gelijktijdige voedselinname, de mate van absorptie wordt verminderd. 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 verdeelvolumen is hoog (400 l). Bij ratten zijn hoge concentraties in hersenweefsel aangetroffen (ongeveer het 8-voudige van de plasmaspiegels).

Biotransformatie

Pramipexol wordt bij de mens slechts in geringe mate gemetaboliseerd.

Eliminatie

Renale excretie van onveranderd pramipexol is de belangrijkste uitscheidingsroute. Ongeveer 90% van een ¹⁴C-gelabelde dosis wordt uitgescheiden door de nieren, terwijl minder dan 2% in de feces wordt aangetroffen. De totale klaring van pramipexol is ongeveer 500 ml/min en de renale klaring 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 bij herhaalde dosering toonden aan dat pramipexol functionele effecten tot gevolg had, voornamelijk in het centrale zenuwstelsel en in de vrouwelijke voortplantingsorganen, die waarschijnlijk het gevolg zijn van een overdreven farmacodynamisch effect van pramipexol.

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 bij ratten en konijnen. Pramipexol was niet teratogeen bij 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 tragere seksuele ontwikkeling waargenomen (d.w.z. scheiding van het preputium en openen van de vagina). De relevantie voor de mens is niet bekend.

Pramipexol was niet genotoxisch. In een studie naar de carcinogeniciteit ontwikkelden mannelijke ratten hyperplasieën van de Leydig cellen en adenomen. Dit wordt toegeschreven aan het prolactineremmende effect van pramipexol. Deze bevinding is niet klinisch relevant voor de mens. In dezelfde studie werd gevonden dat pramipexol in doses van 2 mg (zout) per kg 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 bij albino muizen of bij enige andere diersoort waarmee onderzoek is gedaan.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol (E421)
Gepregelatiniseerd maïszetmeel
Watervrij natriumcitraat
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Magnesiumstearaat
Hydroxypropylcellulose
Crospovidon type A

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Blisterverpakking: Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Fles: De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium/Aluminium folie blisterverpakkingen met 10, 20, 30, 60, 80, 90, 100 of 200 tabletten.

HDPE flessen met 30, 90, 100, 200 of 500 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Viatrix GX
Terhulpssteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

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

Pramipexole Viatris 0,088 mg tabletten (blisterverpakkingen) : BE376144

Pramipexole Viatris 0,088 mg tabletten (flessen) : BE376153

Pramipexole Viatris 0,18 mg tabletten (blisterverpakkingen) : BE376162

Pramipexole Viatris 0,18 mg tabletten (flessen) : BE376171

Pramipexole Viatris 0,35 mg tabletten (blisterverpakkingen) : BE376187

Pramipexole Viatris 0,35 mg tabletten (flessen) : BE376196

Pramipexole Viatris 0,7 mg tabletten (blisterverpakkingen) : BE376205

Pramipexole Viatris 0,7 mg tabletten (flessen) : BE376214

Pramipexole Viatris 1,1 mg tabletten (blisterverpakkingen) : BE376223

Pramipexole Viatris 1,1 mg tabletten (flessen) : BE376232

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24/08/2010

Datum van hernieuwing van de vergunning: 01/07/2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

01/2025

Datum van goedkeuring: 08/2025