

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pramipexole EG 0,18 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Pramipexole EG 0,18 mg tabletten

Eén tablet bevat 0,25 mg pramipexoldihydrochloridemonohydraat equivalent aan 0,18 mg pramipexol.

Let op:

De in de literatuur vermelde pramipexoldoses hebben betrekking op de zoutvorm. Daarom zullen doses in deze tekst 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

Tablet.

Pramipexole EG 0,18 mg tabletten:

Witte tot gebroken witte, ovale tablet met een breukstreep aan beide zijden. De tablet kan verdeeld worden in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

Pramipexole EG is aangewezen voor de symptomatische behandeling van matig tot ernstig idiopathisch Restless Legs Syndroom bij volwassenen in doseringen 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 dagelijkse dosis wordt in 3 gelijke doses verdeeld over de dag toegediend.

Aanvang van de behandeling

De doseringen dienen geleidelijk te worden opgebouwd, te beginnen met een startdosering van 0,264 mg base (0,375 mg zout) per dag, en dan elke 5-7 dagen te worden verhoogd. Zolang de patiënt

geen last heeft van onverdraaglijke bijwerkingen, dient de dosis te worden getitreerd om een maximaal therapeutisch effect te verkrijgen.

Oplopend doseringsschema van Pramipexole EG				
Week	Dosis (mg base)	Totale dagelijkse dosis (mg base)	Dosis (mg zout)	Totale dagelijkse dosis (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 een verdere dosisverhoging noodzakelijk is, dient de dagelijkse dosis te worden verhoogd in wekelijkse intervallen met 0,54 mg base (0,75 mg zout) tot een maximumdosis 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 1,5 mg (zout) per dag (zie rubriek 4.8).

Onderhoudsbehandeling

De individuele dosis pramipexol dient tussen 0,264 mg base (0,375 mg zout) en een maximum van 3,3 mg base (4,5 mg zout) per dag te liggen. In belangrijke studies werd tijdens de oplopende dosering werkzaamheid waargenomen aan een dagelijkse startdosis van 1,1 mg base (1,5 mg zout). Verdere dosisaanpassingen dienen te worden gedaan op basis van de klinische respons en het optreden van bijwerkingen. In klinische studies werd ongeveer 5% van de patiënten behandeld met doses van minder dan 1,1 mg base (1,5 mg zout). In een gevorderd stadium van de ziekte van Parkinson kunnen doses pramipexol hoger dan 1,1 mg base (1,5 mg zout) per dag nuttig zijn bij patiënten waar een vermindering van de dosis levodopa wordt beoogd. Het wordt aanbevolen de dosis levodopa te verlagen zowel tijdens de dosisverhoging als tijdens de onderhoudsbehandeling met pramipexol, afhankelijk van de reacties van elke patiënt afzonderlijk (zie rubriek 4.5).

Staken van de behandeling

Het plots stoppen van een dopaminerge behandeling kan leiden tot de ontwikkeling van een maligne neuroleptisch syndroom of een dopamine-agonist onttrekkingssyndroom. Pramipexol dient te worden afgebouwd met een hoeveelheid van 0,54 mg base (0,75 mg zout) per dag totdat de dagelijkse dosis is verminderd tot 0,54 mg base (0,75 mg zout). Daarna dient de dosis te worden verlaagd met 0,264 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 eliminatie van pramipexol is afhankelijk van de nierfunctie. Het volgende doseringsschema wordt voorgesteld bij het begin van de behandeling:

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

Bij patiënten met een creatinineklaring tussen 20 en 50 ml/min dient de dagelijkse startdosis van Pramipexol EG in twee verdeelde doses te worden toegediend, te beginnen met 0,088 mg base (0,125 mg zout) tweemaal per dag (0,176 mg base/0,25 mg zout per dag). Een maximale dagelijkse dosis van 1,57 mg pramipexolbase (2,25 mg zout) mag niet worden overschreden.

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

Indien de nierfunctie tijdens de onderhoudsbehandeling afneemt, dient de dagelijkse dosis Pramipexole EG te worden verlaagd met hetzelfde percentage als de afname in creatinineklaring, d.w.z. als de creatinineklaring afneemt met 30%, dient de dagelijkse dosis Pramipexole EG met 30% te worden verminderd. De dagelijkse dosis kan in twee verdeelde doses toegediend worden, indien de creatinineklaring tussen 20 en 50 ml/min ligt en als een enkele dagelijkse dosis als de creatinineklaring minder dan 20 ml/min bedraagt.

Leverinsufficiëntie

Een dosisaanpassing bij patiënten met leverfalen is waarschijnlijk niet nodig, aangezien ongeveer 90% van het geabsorbeerde werkzame bestanddeel via 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 jonger dan 18 jaar werden niet vastgesteld. Er is geen relevante toepassing van pramipexol bij pediatrische patiënten voor de indicatie van de ziekte van Parkinson.

Restless Legs Syndroom

De aanbevolen startdosis van pramipexol bedraagt 0,088 mg base (0,125 mg zout) eenmaal per dag 2-3 uur voor het slapengaan. Voor patiënten die aanvullende symptomatische verlichting nodig hebben, kan de dosis om de 4-7 dagen verhoogd worden tot maximum 0,54 mg base (0,75 mg zout) per dag (zoals aangegeven in de onderstaande tabel). De laagste effectieve dosering moet worden gebruikt (zie rubriek 4.4 *Augmentatie van Restless Legs Syndroom*).

Doseringschema van Pramipexole EG		
Titratiestap	Eenmaal daagse avonddosis (mg base)	Eenmaal daagse avonddosis (mg zout)
1	0,088	0,125
2*	0,18	0,25
3*	0,35	0,50
4*	0,54	0,75
* indien nodig		

De respons van de patiënt dient na 3 maanden behandeling te worden geëvalueerd en de nood aan voortzetting van de behandeling opnieuw in overweging te worden genomen. Indien de behandeling gedurende meer dan enkele dagen wordt onderbroken, dient het opnieuw te worden gestart aan de hand van dosistitratie zoals hierboven beschreven.

Staken van de behandeling

Aangezien de dagelijkse dosis voor de behandeling van Restless Legs Syndroom niet meer bedraagt dan 0,54 mg base (0,75 mg zout) kan de behandeling met Pramipexole EG gestopt worden zonder af te bouwen. In een 26 weken durend placebogecontroleerd onderzoek werd bij 10% van de patiënten (14 van de 135) rebound van RLS-symptomen (verslechtering van de hevigheid van de symptomen in vergelijking met baseline) waargenomen na abrupt stoppen van de behandeling. Dit effect was vergelijkbaar voor alle doseringen.

Nierinsufficiëntie

De eliminatie van pramipexol is afhankelijk van de nierfunctie. Patiënten met een creatinineklaring van meer dan 20 ml/min hebben geen verlaging van de dagelijkse dosis nodig.

Het gebruik van pramipexol werd niet bestudeerd bij hemodialysepatiënten of bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie.

Leverinsufficiëntie

Een dosisaanpassing bij patiënten met leverfalen is niet nodig, aangezien ongeveer 90% van het geabsorbeerde werkzame bestanddeel door de nieren wordt uitgescheiden.

Pediatrische patiënten

Pramipexol wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar wegens een gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

Syndroom van Gilles de la Tourette

Pediatrische patiënten

Pramipexol wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar wegens een gebrek aan gegevens over de veiligheid en werkzaamheid bij deze populatie. Pramipexol dient niet te worden gebruikt bij kinderen of adolescenten met het Tourettesyndroom wegens de negatieve “risk/benefit”-balans bij deze aandoening (zie rubriek 5.1).

Wijze van toediening

De tabletten dienen oraal met water te worden ingenomen, al dan niet met voedsel.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij het voorschrijven van Pramipexole EG 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 dopamineagonisten en levodopa. Patiënten dienen geïnformeerd te worden dat zich (meestal visuele) hallucinaties kunnen voordoen.

Dyskinesie

In het gevorderde stadium van de ziekte van Parkinson kan in combinatie met levodopa dyskinesie optreden gedurende de eerste titratie van 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.

Plotselinge slaapaanval en slaperigheid

Pramipexol is in verband gebracht met slaperigheid en episoden van plotselinge slaapaanval, vooral bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Gevallen van plotselinge slaapaanval gedurende de dagelijkse activiteiten, soms zonder besef of 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 Pramipexole EG. Patiënten die slaperig werden en/of een episode van plotselinge slaapaanval ervaarden, mogen niet rijden of machines bedienen. Verder kan een dosisverlaging of stopzetting van de behandeling worden overwogen. Wegens mogelijke additieve effecten, dient bij de patiënten voorzichtigheid te worden geadviseerd wanneer ze andere sederende geneesmiddelen of alcohol gebruiken in combinatie met pramipexol (zie rubrieken 4.5, 4.7 en rubriek 4.8).

Impulscontrolestoornissen

Patiënten dienen regelmatig gecontroleerd te worden met betrekking tot de ontwikkeling van impulscontrolestoornissen. Patiënten en verzorgers dienen ervan bewust gemaakt te worden dat gedragsymptomen van impulscontrolestoornissen, waaronder pathologisch gokken, toegenomen libido, hyperseksualiteit, dwangmatig uitgeven of kopen, eetaanvallen en dwangmatig eten, kunnen optreden bij patiënten behandeld met dopamineagonisten, waaronder pramipexol. Een dosisverlaging/geleidelijke afbouw dient te worden overwogen, indien dergelijke symptomen optreden.

Manie en delirium

Patiënten dienen regelmatig gecontroleerd te worden met betrekking tot de ontwikkeling van manie en delirium. Patiënten en verzorgers dienen ervan bewust gemaakt te worden dat manie en delirium kunnen optreden bij patiënten die behandeld worden met pramipexol. Een dosisverlaging/geleidelijke afbouw dient te worden overwogen indien dergelijke symptomen zich ontwikkelen.

Patiënten met psychotische afwijkingen

Patiënten met psychotische afwijkingen dienen alleen met dopamineagonisten te worden behandeld wanneer de mogelijke voordelen opwegen tegen de risico's. De gelijktijdige toediening van antipsychotica en pramipexol dient te worden vermeden (zie rubriek 4.5).

Oftalmologische controle

Een oftalmologische controle wordt op regelmatige tijdstippen aanbevolen of wanneer zich afwijkingen met betrekking tot het zicht voordoen.

Ernstige cardiovasculaire aandoeningen

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

Maligne neuroleptisch syndroom

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

Dopamine-agonistonttrekkingssyndroom (DAWS)

DAWS is gemeld bij gebruik van dopamine-agonisten, waaronder pramipexol (zie rubriek 4.8). 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.

Augmentatie van Restless Legs Syndroom

Behandeling van het Restless Legs Syndroom met pramipexol kan resulteren in augmentatie. De augmentatie heeft betrekking op het eerder optreden van de symptomen 's avonds (of zelfs in de namiddag), de 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).

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 bij de mens. Interacties met andere geneesmiddelen die de plasma-eiwitbinding of de uitscheiding door middel van biotransformatie beïnvloeden, zijn daarom onwaarschijnlijk. Aangezien anticholinergica voornamelijk via biotransformatie worden geëlimineerd, is de kans op een interactie gering, hoewel een interactie met anticholinergica niet onderzocht werd. Er is geen farmacokinetische interactie met selegiline en levodopa.

Inhibitoren/competitieve stoffen van het actieve renale eliminatiesysteem

Cimetidine verminderde de renale klaring van pramipexol met ongeveer 34%, waarschijnlijk door remming van de renale tubulaire secretie van kationische stoffen. Geneesmiddelen die dit actieve renale eliminatiesysteem afremmen of die zelf worden uitgescheiden via dit systeem, zoals cimetidine, amantadine, mexiletine, zidovudine, cisplatine, kinine en procaïnamide, kunnen bijgevolg 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 EG worden gegeven.

Combinatie met levodopa

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

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

Antipsychotica

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Het effect op de zwangerschap en borstvoeding werd niet onderzocht bij de mens. Pramipexol was niet teratogeen bij ratten en konijnen, maar was embryotoxisch bij de rat aan voor de moeder toxische doses (zie rubriek 5.3).

Pramipexole EG mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap tenzij indien duidelijk noodzakelijk, d.w.z. indien de mogelijke voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's voor de foetus.

Borstvoeding

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

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

Vruchtbaarheid

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

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

Pramipexole EG kan de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen ernstig beïnvloeden. Hallucinaties of slaperigheid kunnen optreden.

Patiënten die met Pramipexole EG worden behandeld en slaperigheid en/of episodische plotselinge slaapaanval ondervinden, moeten worden geïnformeerd niet te rijden of zich bezig te houden met activiteiten waarbij zij zichzelf of anderen door een verminderde alertheid in gevaar zouden kunnen brengen voor ernstige verwonding of de dood (bijv. het bedienen van machines) totdat deze terugkerende episodische slaperigheid verdwenen zijn (zie ook rubrieken 4.4, 4.5 en 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Gebaseerd op de analyse van een gepoold placebogecontroleerd onderzoek, met in totaal 1.923 patiënten behandeld met pramipexol en 1.354 patiënten in de placebogroep, werden bijwerkingen frequent gerapporteerd voor beide groepen. 63% van de patiënten uit de pramipexolgroep en 52% van de patiënten uit de placebogroep meldden minstens 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 weergegeven naar frequentie (aantal patiënten dat naar verwachting de reactie doormaakt), volgens de onderstaande indeling: 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).

Ziekte van Parkinson, meest voorkomende bijwerkingen

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

Tabel 1: Ziekte van Parkinson

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>			pneumonie		
<i>Endocriene aandoeningen</i>			Inadequate antidiuretische hormoonsecretie ¹		
<i>Psychische stoornissen</i>		slapeloosheid, hallucinaties, abnormale dromen, verwardheid,	dwangmatig winkelen, pathologisch gokken, rusteloosheid,	manie	

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
		gedrags-symptomen van impulscontroles toornissen en dwang-handelingen	hyperseksualiteit, waanvoor-stellingen, libidostoornissen, paranoia, delirium, Eetaanvallen ¹ , hyperfagie ¹		
Zenuwstelselaandoeningen	slaperigheid duizeligheid dyskinesie,	hoofdpijn	plotse slaapaanval, amnesie, hyperkinesie, syncope		
Oogaandoeningen		visus-stoornissen inclusief diplopie, wazig zien en een verminderde gezichts-scherpte			
Hartaandoeningen			hartfalen ¹		
Bloedvataandoeningen		hypotensie			
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			dyspneu, de hik		
Maagdarmstelselaandoening en	misselijkheid	constipatie, braken			
Huid- en onderhuidaandoeningen			overgevoeligheid, pruritus rash		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		vermoeidheid perifeer oedeem			dopamine-agonist-onttrekkings-syndroom, inclusief apathie, angst, depressie, vermoeidheid, zweten en pijn
Onderzoeken		gewichtsafname inclusief verminderde eetlust	gewichtstoename		

¹Deze bijwerking werd waargenomen tijdens postmarketinggebruik. De frequentie is met 95% zekerheid niet hoger dan ‘soms’, maar zou lager kunnen zijn. Een precieze schatting van de frequentie is niet mogelijk aangezien de bijwerking niet voorkwam in een database van klinisch onderzoek van 2.762 patiënten met de ziekte van Parkinson, die behandeld werden met pramipexol.

Restless Legs Syndroom, meest voorkomende bijwerkingen

De meest gerapporteerde ($\geq 5\%$) bijwerkingen bij patiënten met Restless Legs Syndroom die behandeld werden met pramipexol waren misselijkheid, hoofdpijn, duizeligheid en vermoeidheid. Misselijkheid en vermoeidheid werden vaker gemeld bij vrouwelijke patiënten behandeld met pramipexol (respectievelijk 20,8% en 10,5%) dan bij mannen (respectievelijk 6,7% en 7,3%).

Tabel 2: Restless Legs Syndroom

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak	vaak	Soms	Niet bekend
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>			pneumonie ¹	
<i>Endocriene aandoeningen</i>			inadequate antidiuretische hormoonsecretie ¹	
<i>Psychische stoornissen</i>		slapeloosheid, abnormale dromen	rusteloosheid, verwardheid, hallucinaties libidostoornissen, waanvoorstellingen ¹ , hyperfagie ¹ , paranoia ¹ , manie ¹ , delirium ¹ , gedragssymptomen van impulscontrolestoornissen en dwanghandelingen ¹ (zoals: dwangmatig winkelen, pathologisch gokken, hyperseksualiteit, eetaanvallen)	
<i>Zenuwstelselaandoe ningen</i>	Augmentatie van Restless Legs Syndroom	hoofdpijn, duizeligheid, slaperigheid	plotse slaapaanval, syncope, dyskinesie, amnesie ¹ , hyperkinesie ¹	
<i>Oogaandoeningen</i>			verminderd zicht inclusief diplopie, wazig zien en een verminderde gezichtsscherpte	

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak	vaak	Soms	Niet bekend
<i>Hartaandoeningen</i>			hartfalen ¹	
<i>Bloedvataandoeningen</i>			hypotensie	
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>			dyspneu, de hik.	
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>	misselijkheid	constipatie, braken		
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>			overgevoeligheid, pruritus rash	
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>		vermoeidheid	perifeer oedeem	dopamineagonistontt rekkingsyndroom, inclusief apathie, angst, depressie, vermoeidheid, zweeten en pijn
<i>Onderzoeken</i>			gewichtsafname inclusief verminderde eetlust gewichtstoename	

¹Deze bijwerking werd waargenomen tijdens postmarketinggebruik. De frequentie is met 95% zekerheid niet hoger dan 'soms', maar zou lager kunnen zijn. Een precieze schatting van de frequentie is niet mogelijk aangezien de bijwerking niet voorkwam in een database van klinisch onderzoek van 1.395 patiënten met het Restless Legs Syndroom, die behandeld werden met pramipexol.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Slaperigheid

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

Libidostoornissen

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

Impulscontrolestoornissen

Pathologisch gokken, verhoogd libido, hyperseksualiteit, dwangmatig uitgeven of kopen, eetaanvallen en dwangmatig eten kunnen optreden bij patiënten behandeld met dopamineagonisten, waaronder pramipexol (zie rubriek 4.4).

In een cross-sectionele, retrospectieve screening en een case-control-onderzoek bij 3.090 patiënten met de ziekte van Parkinson bleek dat 13,6% van alle patiënten die een dopaminerge of een niet-dopaminerge behandeling kregen, symptomen van impulscontrolestoornissen had tijdens de laatste zes

maanden. Waarneembare uitingen bestonden uit pathologisch gokken, dwangmatig winkelen, eetbuien en dwangmatig seksueel gedrag (hyperseksualiteit). Mogelijke onafhankelijke risicofactoren voor impulscontrolestoornissen waren dopaminerge behandelingen en hogere doses van dopaminerge behandeling, jongere leeftijd (≤ 65 jaar), ongehuwd zijn en zelfgemelde 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 postmarketinggebruik werd 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 **België**: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - www.fagg.be - Afdeling Vigilantie : Website: www.eenbijwerkingmelden.be - E-mail: adr@fagg-afmps.be.

Luxemburg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy of Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Overdosering

Er is geen klinische ervaring met hoge overdosering. De bijwerkingen kunnen naar verwachting gerelateerd zijn aan het farmacodynamische profiel van een dopamineagonist, waaronder misselijkheid, braken, hyperkinesie, hallucinaties, agitatie en hypotensie. Er is geen algemeen geaccepteerd antidotum voor overdosering met een dopamineagonist. Wanneer zich verschijnselen van stimulatie van het centrale zenuwstelsel voordoen, kan een neurolepticum geïndiceerd zijn. Voor behandeling van een overdosis kunnen algemene ondersteunende maatregelen nodig zijn, evenals een maagspoeling, intraveneuze toediening van vloeistof, toediening van actieve kool en controle van het electrocardiogram.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

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

Pramipexol vermindert de parkinsongerelateerde motorische stoornissen door stimulatie van dopaminereceptoren in het striatum. 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 Restless Legs Syndroom is niet bekend. Neurofarmacologisch bewijs duidt op betrokkenheid van het primaire dopaminerge systeem.

Farmacodynamische effecten

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid bij de ziekte van Parkinson

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

In de vroege en gevorderde stadia van de ziekte van Parkinson hield de werkzaamheid van pramipexol in gecontroleerde klinische onderzoeken gedurende ongeveer 6 maanden aan. In open vervolgonderzoeken die langer dan 3 jaar duurden, waren er geen aanwijzingen voor afname van de werkzaamheid.

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

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).

Klinische werkzaamheid en veiligheid bij het Restless Legs Syndroom

De werkzaamheid van pramipexol werd geëvalueerd in vier placebogecontroleerde klinische studies bij ongeveer 1.000 patiënten met matig tot zeer ernstig idiopathisch Restless Legs Syndroom.

De gemiddelde verandering van de uitgangswaarden in de Restless Legs Syndrome Rating Scale (RLSRS) en de Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I) waren de primaire werkzaamheidsuitkomstwaarden. Voor beide primaire eindpunten werden statistisch significante verschillen waargenomen voor de pramipexoldosisgoepen 0,25 mg, 0,5 mg en 0,75 mg pramipexolzout in vergelijking met placebo. Na 12 weken van behandeling verbeterde de uitgangswaarde van de RLSRS-score van 23,5 naar 14,1 punten voor placebo en van 23,4 naar 9,4 punten voor pramipexol (doseringen gecombineerd). Het aangepaste gemiddelde verschil was -4,3 punten (BI 95% -6,4; -2,1 punten, p-waarde < 0,0001). CGI-I responderpercentages (verbeterd, zeer sterk verbeterd) waren 51,2% en 72,0% voor placebo en pramipexol respectievelijk (verschil 20% BI 95%; 8,1%; 31,8%, p < 0,0005). Werkzaamheid werd gezien met 0,088 mg base (0,125 mg zout) per dag na de eerste behandelingsweek.

In een placebogecontroleerde polysomnografische studie gedurende 3 weken reduceerde pramipexol significant het aantal periodieke ledemaatbewegingen gedurende de tijd die in bed werd doorgebracht.

De werkzaamheid op langere termijn werd beoordeeld tijdens een placebogecontroleerd klinisch onderzoek. Na 26 weken behandeling was er een gecorrigeerde gemiddelde afname van de totale IRLS-score van respectievelijk 13,7 en 11,1 punten in de pramipexol- en placebogroep, met een statistisch significant ($p = 0,008$) gemiddeld behandelingsverschil van -2,6. De CGI-I respons ratio's (veel verbeterd, heel veel verbeterd) waren respectievelijk 50,3% (80/159) en 68,5% (111/162) voor placebo en pramipexol ($p=0,001$), wat overeenkomt met een 'number needed to treat' (NNT) van 6 patiënten (95% CI: 3,5;13,4).

Pediatrische patiënten

Het Europese Geneesmiddelen Bureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met pramipexol in één of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met Restless Legs Syndroom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Klinische werkzaamheid en veiligheid bij het Tourettesyndroom

De werkzaamheid van pramipexol (0,0625-0,5 mg/dag) bij pediatrische patiënten met een leeftijd tussen de 6 en 17 jaar met het Tourettesyndroom werd geëvalueerd in een zes weken durende, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie met een flexibele dosis. In totaal werden 63 patiënten (43 op pramipexol, 20 op placebo) gerandomiseerd. Het primaire eindpunt was een verandering van de Total Tic Score (TTS) ten opzichte van baseline op de Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS). Er was geen verschil tussen pramipexol en placebo, noch voor het primaire eindpunt, noch voor enige van de secundaire werkzaamheidseindpunten waaronder de totale YGTSS-score, Patient Global Impression of Improvement (PGI-I), Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I) of Clinical Global Impressions of Severity of Illness (CGI-S). Bijwerkingen die bij ten minste 5% van de patiënten in de pramipexolgroep voorkwamen en vaker optraden bij de patiënten die met pramipexol werden behandeld dan bij patiënten die met placebo werden behandeld waren: hoofdpijn (27,9%, placebo 25,0%), slapeloosheid (7,0%, placebo 5,0%), misselijkheid (18,6%, placebo 10,0%), braken (11,6%, placebo 0,0%), pijn in de bovenbuik (7,0%, placebo 5,0%), orthostatische hypotensie (9,3%, placebo 5,0%), myalgie (9,3%, placebo 5,0%), slaapstoornis (7,0%, placebo 0,0%), dyspnoe (7,0%, placebo 0,0%) en bovenste luchtweginfectie (7,0%, placebo 5,0%). Andere significante bijwerkingen die leidden tot beëindiging van het gebruik van pramipexol als studiemedicatie waren verwardheid, spraakstoornis en verslechtering van de aandoening (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 gelijktijdige toediening van voedsel verminderde niet de mate maar wel de snelheid van absorptie van pramipexol. 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 bij de mens slechts in geringe mate gemetaboliseerd.

Eliminatie

De renale excretie van onveranderd pramipexol is de belangrijkste uitscheidingsroute. Ongeveer 90% van een radioactief ^{14}C gelabelde dosis wordt uitgescheiden door de nieren, terwijl minder dan 2% in de faeces teruggevonden wordt. De totale klaring van pramipexol bedraagt ongeveer 500 ml/min en de

renale klaring ongeveer 400 ml/min. De eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) varieert van 8 uur bij jongeren tot 12 uur bij ouderen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Bij de cavia werden afname in diastolische en systolische bloeddruk en in de hartfrequentie waargenomen. Bij de aap werd een neiging tot hypotensie gezien.

Het potentiële effect van pramipexol op de voortplantingsorganen is onderzocht bij ratten en konijnen. Pramipexol was niet teratogeen bij ratten en konijnen maar was embryotoxisch bij de rat aan voor de moeder toxische doses. Door de selectie van proefdieren en het beperkte aantal parameters dat 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 Leydigcellen en adenomen. Dit wordt toegeschreven aan het prolactine-inhiberende effect van pramipexol. Deze bevinding is niet klinisch relevant voor de mens. In dezelfde studie werd ook gevonden dat pramipexol in doses van 2 mg/kg (van het zout) en hoger geassocieerd werd met retinale degeneratie bij albinoratten. Deze laatste bevinding is niet waargenomen bij gepigmenteerde ratten en ook niet in een studie van 2 jaar over carcinogeniteit bij albinomuizen of bij enig andere diersoort waarmee onderzoek is gedaan.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Betadex
Maïszetmeel
Povidon (K30)
Microkristallijne cellulose
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

OPA-Al-PVC/Al-blisterverpakking: 10 tabletten per blisterverpakking

Pramipexole EG 0,18 mg tabletten:

Dozen met 1, 3, 6, 10 of 20 x 10 blisterverpakkingen (10, 30, 60, 100 of 200 (2 x 100) tabletten)

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig de lokale voorschriften.

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

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22
1020 Brussel

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

Pramipexole EG 0,18 mg tabletten : BE332875

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

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 11/02/2009

Datum van de verlenging van de vergunning: 15/01/2014

10. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 03/2024

Datum van herziening van de tekst: 02/2024