

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Glepark 0,088 mg tabletten

Glepark 0,18 mg tabletten

Glepark 0,35 mg tabletten

Glepark 0,7 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Glepark 0,088 mg tabletten bevatten 0,088 mg pramipexolbase (als 0,125 mg pramipexoldihydrochloride-monohydraat).

Glepark 0,18 mg tabletten bevatten 0,18 mg pramipexolbase (als 0,25 mg pramipexoldihydrochloride-monohydraat).

Glepark 0,35 mg tabletten bevatten 0,35 mg pramipexolbase (als 0,5 mg pramipexoldihydrochloride-monohydraat).

Glepark 0,7 mg tabletten bevatten 0,7 mg pramipexolbase (als 1,0 mg pramipexoldihydrochloride-monohydraat).

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 een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

0,088 mg: ronde, witte, platte tabletten met schuine rand waarin aan één kant 'PX' is gegraveerd, en waarvan de andere kant effen is.

0,18 mg: ovale, witte, platte, niet-omhulde tabletten met schuine rand waarin aan één kant 'PX' en '1' zijn gegraveerd, elk aan één kant van de breuklijn, en waarvan de andere kant een breuklijn heeft. Het tablet kan in twee gelijke helften worden gebroken.

0,35 mg: ovale, witte, platte, niet-omhulde tabletten met schuine rand waarin aan één kant 'PX' en '2' zijn gegraveerd, elk aan één kant van de breuklijn, en waarvan de andere kant een breuklijn heeft. Het tablet kan in twee gelijke helften worden gebroken.

0,7 mg: ovale, witte, platte, niet-omhulde tabletten met schuine rand waarin aan één kant 'PX' en '3' zijn gegraveerd, elk aan één kant van de breuklijn, en waarvan de andere kant een breuklijn heeft. Het tablet kan in twee gelijke helften worden gebroken.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Glepark is geïndiceerd voor de behandeling van de verschijnselen en symptomen van idiopathische ziekte van Parkinson bij volwassenen, alleen (zonder levodopa) of in combinatie met levodopa, 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).

Glepark is geïndiceerd voor symptomatische behandeling van matig tot ernstig idiopathisch rusteloze-benensyndroom bij volwassenen in doseringen tot 0,54 mg van de 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:

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 pramipexol				
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 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 1,5 mg (zout) per dag (zie rubriek 4.8).

Onderhoudsbehandeling:

De individuele dosis pramipexol dient tussen 0,264 mg base (0,375 mg zout) en maximaal 3,3 mg base (4,5 mg zout) per dag te liggen. In belangrijke studies werd tijdens de oplopende dosering werkzaamheid waargenomen 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 voor patiënten bij wie een reductie van de hoeveelheid levodopa wordt beoogd. Aanbevolen wordt om zowel tijdens de dosisverhoging als tijdens de onderhoudsbehandeling met pramipexol de dosis levodopa te verlagen, afhankelijk van de reactie bij 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 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 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-agonist onttrekkingssyndroom

zou nog steeds kunnen optreden tijdens het afbouwen van de dosering, en een tijdelijke verhoging van de dosering zou nodig kunnen zijn alvorens het afbouwen te hervatten (zie rubriek 4.4).

Nierinsufficiëntie:

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

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

Bij patiënten met een creatinineklaring tussen 20 en 50 ml/minuut dient de behandeling te worden begonnen met een dagelijkse dosis pramipexol die wordt toegediend 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). De maximale dagelijkse dosis van 1,57 mg pramipexolbase (2,25 mg zout) dient niet overschreden te worden.

Bij patiënten met een creatinineklaring van minder dan 20 ml/minuut dient de dagelijkse dosis pramipexol te worden toegediend in één dosis, te beginnen met 0,088 mg base (0,125 mg zout) per dag. De maximale dagelijkse dosis van 1,1 mg pramipexolbase (1,5 mg zout) dient niet overschreden te worden.

Als de nierfunctie tijdens de onderhoudstherapie verslechtert, dient de dagelijkse dosis pramipexol te worden verlaagd met hetzelfde percentage als de afname in de creatinineklaring. Dat wil dus zeggen wanneer de creatinineklaring afneemt met 30%, dient de dagelijkse dosis pramipexol met 30% te worden verlaagd. De dagelijkse dosis kan worden toegediend in twee aparte doses indien de creatinineklaring tussen 20 en 50 ml/minuut is, en als één enkelvoudige dagelijkse dosis als de creatinineklaring minder dan 20 ml/minuut bedraagt.

Leverinsufficiëntie:

Aanpassing van de dosis bij patiënten met leverfalen 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 pramipexol is echter niet onderzocht.

Pediatrische patiënten:

De veiligheid en werkzaamheid van pramipexol bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er is geen relevante toepassing van pramipexol bij pediatrische patiënten voor de ziekte van Parkinson.

Restless Legs Syndroom

De aanbevolen aanvangsdosering van pramipexol is 0,088 mg base (0,125 mg zout), eenmaal daags ingenomen 2 à 3 uur voor het naar bed gaan. Bij patiënten die aanvullende symptomatische verlichting nodig hebben, kan de dosis elke 4-7 dagen worden verhoogd tot een maximum van 0,54 mg base (0,75 mg zout) per dag (zoals aangegeven in onderstaande tabel). De laagste effectieve dosering moet worden gebruikt (zie rubriek 4.4 Augmentatie van Restless Legs Syndroom).

Doseringschema van pramipexol		
Titratiestap	Eenmaal per dag avonddosis (mg base)	Eenmaal 'per dag avonddosis (mg zout)
1	0,088	0,125
2*	0,18	0,25
3*	0,35	0,50
4*	0,54	0,75

* indien noodzakelijk

De respons van de patiënt dient na 3 maanden behandeling te worden geëvalueerd. De noodzaak voor

voortzetting van de behandeling dient dan opnieuw te worden overwogen. Als de behandeling langer dan een paar dagen wordt onderbroken, dient opnieuw te worden gestart met dosistitratie zoals hierboven vermeld.

Staken van de behandeling:

Aangezien de dagelijkse dosis voor de behandeling van rusteloze-benensyndroom niet boven de 0,54 mg base (0,75 mg zout) uitkomt, kan pramipexol worden stopgezet zonder af te bouwen. In een 26-weeken-durend placebogecontroleerd onderzoek werd bij 10% van de patiënten (14 van de 135) rebound (verergering van de ernst van de symptomen in vergelijking met baseline) van de symptomen van het rusteloze-benensyndroom waargenomen na abrupt stopzetten van de behandeling. Dit effect kwam bij alle doses in gelijke mate voor.

Nierinsufficiëntie:

De uitscheiding van pramipexol is afhankelijk van de nierfunctie. Bij patiënten met een creatinineklaring groter dan 20 ml/minuut is er geen reductie van de dagelijkse dosis nodig. Het gebruik van pramipexol is niet onderzocht bij hemodialysepatiënten of bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie.

Leverinsufficiëntie:

Aanpassing van de dosis bij patiënten met leverfalen is niet nodig, aangezien ongeveer 90% van de geabsorbeerde werkzame stof door de nieren wordt uitgescheiden.

Pediatrische patiënten:

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

Syndroom van Gilles de la Tourette

Pediatrische patiënten:

Pramipexol wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar omdat de werkzaamheid en veiligheid bij deze populatie niet is vastgesteld. Pramipexol mag niet worden gebruikt bij kinderen of adolescenten met het syndroom van Gilles de la Tourette vanwege de negatieve baten/risicobalans 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 het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Hallucinaties

Hallucinaties zijn bekend als bijwerking van de behandeling met dopamineagonisten 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 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. Howel dystonie een symptoom van de ziekte van Parkinson kan zijn, zijn de symptomen bij deze patiënten verbeterd na vermindering of stopzetting van pramipexole. 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 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 geadviseerd om voorzichtig te zijn tijdens het autorijden of het bedienen van machines gedurende de behandeling met pramipexol.

Patiënten die slaperig zijn geworden en/of episodes van een plotselinge slaapaanval hebben ervaren, mogen niet autorijden of een machine bedienen gedurende de behandeling met pramipexol. Verder dient een reductie van de dosis of het stoppen van de therapie te worden overwogen. Vanwege mogelijke additieve effecten dienen patiënten te worden gewaarschuwd voor het innemen van andere sederende geneesmiddelen of alcohol in combinatie met pramipexol (zie rubriek 4.5, 4.7 en rubriek 4.8).

Stoornissen in de impulsbeheersing

Patiënten dienen regelmatig gecontroleerd te worden op het ontstaan van stoornissen in de impulsbeheersing. Patiënten en verzorgers dienen erop geattendeerd te worden dat in het gedrag van patiënten die behandeld worden met dopamine-agonisten, waaronder pramipexol symptomen van een stoornis in de impulsbeheersing kunnen optreden, waaronder pathologisch gokken, verhoogd libido, hyperseksualiteit, compulsief geld uitgeven of koopgedrag, eetbuien en compulsief eetgedrag. Als dergelijke symptomen zich ontwikkelen dient dosisreductie/geleidelijk stoppen van de behandeling te worden overwogen.

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 6 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 stoornissen

Patiënten met psychotische stoornissen mogen alleen met dopamineagonisten worden behandeld indien het mogelijke voordeel opweegt tegen de risico's. Gelijktijdige toediening van antipsychotica en pramipexol moet vermeden worden (zie rubriek 4.5).

Oftalmologische controle

Aanbevolen 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. Aanbevolen wordt om, vooral in het begin van de behandeling, de bloeddruk te controleren wegens het algemene risico op posturele hypotensie in verband met dopaminergica.

Maligne antipsychoticasyndroom

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

Dopamine-agonist onttrekkingsyndroom (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 onttrekkingsymptomen. Patiënten moeten zorgvuldig worden gemonitord tijdens het afbouwen en staken van pramipexol. In het geval van ernstige en/of aanhoudende onttrekkingsymptomen, 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 in de avond (of zelfs in de namiddag), 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 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 verminderde 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 eliminatiesysteem remmen of die zelf worden uitgescheiden via dit systeem, zoals cimetidine, amantadine, mexiletine, zidovudine, cisplatin, quinine en procainamide kunnen dus interageren met pramipexol waardoor een verminderde klaring van pramipexol ontstaat. Reductie van de dosis pramipexol dient te worden overwogen wanneer deze geneesmiddelen samen met pramipexol worden gegeven.

Combinatie met levodopa

Wanneer pramipexol in combinatie met levodopa wordt gegeven, wordt aanbevolen om tijdens het verhogen van de dosis pramipexol de levodopadosis te verlagen en de dosering van andere antiparkinsonmedicatie constant te houden.

Vanwege mogelijke additieve effecten dienen patiënten te worden gewaarschuwd voor het innemen van andere sederende geneesmiddelen of alcohol in combinatie met pramipexol (zie rubriek 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 bij ratten en konijnen, maar was embryotoxisch bij de rat bij doses die toxisch zijn voor de moeder (zie rubriek 5.3). Pramipexol mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt tenzij duidelijk noodzakelijk, d.w.z. als het mogelijke voordeel opweegt tegen het mogelijke risico voor de foetus.

Borstvoeding

Omdat behandeling met pramipexol de secretie van prolactine bij de mens remt, wordt 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 gegevens bij mensen bekend zijn, mag pramipexol niet worden gebruikt tijdens de borstvoeding. Indien het gebruik echter noodzakelijk is, dient de borstvoeding te worden gestaakt.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen onderzoeken naar het effect op menselijke vruchtbaarheid ondernomen. Tijdens dierproeven beïnvloedde pramipexol oestrogencycli en verminderde de vrouwelijke vruchtbaarheid zoals verwacht bij een dopamineagonist. Echter toonden deze onderzoeken geen directe of indirecte schadelijke effecten aan ten aanzien van vrouwelijke vruchtbaarheid.

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

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

Hallucinaties en slaperigheid kunnen voorkomen.

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

4.8 Bijwerkingen

Gebaseerd op de analyse van gepoolde placebogecontroleerde onderzoeken, waarbij in totaal 1.923 patiënten behandeld werden met pramipexol en 1.354 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 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 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 niet op basis van beschikbare gegevens worden geschat).

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, hallucinaties, 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

Lichaams – systeem	Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (≥ 1/1000, < 1/100)	Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1000)	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen			pneumonie		
Endocriene stoornissen			abnormale secretie van antidiuretisch hormoon ¹		
Psychische stoornissen		Slapeloosheid, hallucinaties, abnormale dromen, verwardheid gedragsymptomen van stoornissen in de impulsbeheersing en compulsief gedrag,	dwangmatig winkelen, waanvoorstellingen, hyperseksualiteit, libidostoornis, paranoia, pathologisch gokken, rusteloosheid, delirium eetaanvallen ¹ , hyperfagie ¹ ,	manie	
Zenuwstelsel-aandoeningen	slaperigheid duizeligheid, dyskinesie,	hoofdpijn	plotseling opkomen van slaap, hyperkinesie, geheugenverlies, syncope		
Oog-aandoeningen		visuele stoornissen inclusief diplopie, wazig zien en verminderde visuele scherpte			
Hartstoornissen			hartfalen ¹		
Bloedvat-aandoeningen		hypotensie			
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			dyspneu, hikken		
Maagdarmstelsel-aandoeningen	misselijkheid	obstipatie, overgeven			
Huid- en onderhuid-aandoeningen			overgevoeligheid, jeuk, uitslag		

Algemene aandoeningen en toedieningsplaat sstoornissen		vermoeidheid, perifeer oedeem			Dopamine-agonistonttrekkingssyndroom, inclusief apathie, angst, depressie, vermoeidheid, zweten en pijn
Onderzoeken		gewichtsafname inclusief verminderde eetlust	gewichtstoename		

¹ Deze bijwerking werd geobserveerd in postmarketing ervaring. Met 95% zekerheid dat de frequentie categorie niet groter is dan soms maar lager kan liggen. Een precieze frequentie schatting is niet mogelijk omdat de bijwerking niet optrad een klinische-studie database van 2.762 patiënten met de ziekte van Parkinson behandeld met pramipexol.

Rusteloze-benensyndroom, meest voorkomende bijwerkingen

De vaakst ($\geq 5\%$) gemelde bijwerkingen bij patiënten met het rusteloze-benensyndroom die behandeld werden met pramipexol waren misselijkheid, hoofdpijn, duizeligheid en vermoeidheid. Misselijkheid en vermoeidheid zijn 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: rusteloze-benensyndroom*

Lichaams – systeem	Zeer vaak ($\geq 1/10$)	Vaak ($\geq 1/100, < 1/10$)	Soms ($\geq 1/1000, < 1/100$)	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen			pneumonie ¹	
Endocriene stoornissen			abnormale secretie van antidiuretisch hormoon ¹	
Psychische stoornissen		abnormale dromen, slapeloosheid	rusteloosheid, verwardheid, hallucinaties, libidostoornis, waanvoorstellingen ¹ , hyperfagie ¹ , paranoia ¹ , manie ¹ , delirium ¹ , gedragsymptomen van stoornissen in de impulsbeheersing en dwanghandelingen (zoals dwangmatig winkelen, en pathologisch gokken ¹ ; hyperseksualiteit en eetaanvallen)	

Zenuwstelsel-aandoeningen	Augmentatie van Restless Legs Syndroom	duizeligheid, hoofdpijn, slaperigheid	plotseling opkomen van slaap, syncope, dyskinesie, geheugen-verlies ¹ , hyperkinesie ¹ ,	
Oog-aandoeningen			slechtziendheid inclusief verminderde visuele scherpte diplopie, wazig zien	
Hartstoornissen			Hartfalen ¹	
Bloedvat-aandoeningen			hypotensie	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			dyspneu, hikken	
Maagdarmstelsel-aandoeningen	misselijkheid	obstipatie, overgeven		
Huid- en onderhuid-aandoeningen			overgevoeligheid, jeuk, uitslag	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen		vermoeidheid	perifeer oedeem	Dopamineagonist-onttrekkingssyndroom, inclusief apathie, angst, depressie, vermoeidheid, zweten en pijn
Onderzoeken			gewichtsafname waaronder verminderde eetlust, gewichtstoename	

¹ Deze bijwerking werd geobserveerd in postmarketing ervaringen. Met 95% zekerheid dat de frequentie categorie niet groter is dan soms maar lager kan liggen. Een precieze frequentie schatting is niet mogelijk omdat de bijwerking niet optrad een klinische-studie database van 1.395 patiënten met de ziekte van Parkinson behandeld met pramipexol.

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 gaat soms gepaard met libidostoornissen (toename of afname).

Stoornissen in de impulsbeheersing

Pathologisch gokken, verhoogd libido, hyperseksualiteit, compulsief geld uitgeven of koopgedrag, eetbuien en compulsief eetgedrag kan optreden bij patiënten die behandeld worden met dopamine-agonisten, waaronder pramipexol (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. De waargenomen uitingen bestonden uit pathologisch gokken, dwangmatig winkelen, vreetbuien en dwangmatig seksueel gedrag (hyperseksualiteit). Mogelijke onafhankelijke risicofactoren voor stoornissen in de impulsbeheersing zijn dopaminerge

behandelingen en hogere doses van dopaminerge behandeling, jongere leeftijd (≤ 65 jaar), niet getrouwd zijn en zelf gemelde familiegeschiedenis van gokgedrag.

Dopamine-agonistonttrekkingssyndroom

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

Hartfalen

Tijdens klinische studies en postmarketing- ervaringen werd hartfalen gemeld bij mensen gebruik makend van pramipexol. In een farmaco-epidemiologisch studie werd gebruik van pramipexol geassocieerd met een verhoogd risico op hartfalen vergeleken met niet gebruik van pramipexol (geobserveerd risicoverhouding 1,86; 95% CI, 1,21- 2,85).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb Website: www.lareb.nl.

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 dopamineagonist, waaronder misselijkheid, overgeven, hyperkinesie, hallucinaties, agitatie en hypotensie. Er is geen algemeen geaccepteerd antidotum voor overdosering met een dopamineagonist. Wanneer zich verschijnselen van stimulatie van het centraal zenuwstelsel voordoen, kan een antipsychoticum 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, dopamineagonisten, ATC-code: N04BC05

Werkingsmechanisme

Pramipexol is een dopamineagonist die zich met hoge selectiviteit en specificiteit bindt aan de D₂-subgroep van dopaminereceptoren en een preferentiële affiniteit heeft voor D₃-receptoren; er is volledige intrinsieke activiteit.

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, afgifte en turnover van dopamine remt.

Het werkingsmechanisme van pramipexol bij de behandeling van rusteloze-benensyndroom is niet bekend. Neurofarmacologisch bewijs duidt op betrokkenheid van het primaire dopaminerge systeem.*

Farmacodynamische effecten

Bij menselijke vrijwilligers is een dosisafhankelijke afname in prolactine waargenomen. Bij een klinisch onderzoek met gezonde vrijwilligers, waarbij pramipexol-tabletten met verlengde afgifte sneller dan aanbevolen werden getitreerd (elke 3 dagen) tot een dosis pramipexolbase van 3,15 mg

(4,5 mg zout) per dag, werd een stijging van de bloeddruk en de hartslag waargenomen. Bij onderzoeken met patiënten werd een dergelijk effect niet waargenomen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid bij de ziekte van Parkinson

Pramipexol verlicht de symptomen van patiënten met idiopathische ziekte van Parkinson. Bij placebogecontroleerde klinische onderzoeken zijn circa 1.800 patiënten met stadium I-V van de ziekte van Parkinson (volgens Hoehn & Yahr) behandeld met pramipexol. Van deze patiënten waren er ongeveer 1.000 die in een verder gevorderd stadium van de ziekte verkeerden, 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 werkzaamheid van pramipexol gedurende ongeveer zes maanden aan. Bij open vervolgonderzoeken die meer dan drie jaar duurden, werden geen tekenen gevonden die wezen op een afname van de werkzaamheid.

In een 2-jaar-durende gecontroleerde dubbelblinde klinische studie stelde de initiële behandeling met pramipexol het optreden van bewegingsstoornissen significant uit en verminderde deze behandeling 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 motorische functie met levodopa (gemeten aan de hand van de gemiddelde verandering in de UPDRS-score). De totale incidentie van hallucinaties en slaperigheid was in de pramipexolgroep in het algemeen hoger in de titratiefase. 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 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 van rusteloze-benensyndroom

De werkzaamheid van pramipexol is geëvalueerd in vier placebogecontroleerde klinische studies bij ongeveer 1.000 patiënten met matig tot zeer ernstig idiopathisch rusteloze-benensyndroom.

De gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarden in de Restless Legs Syndrome Rating Scale (RLSRS) en de Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I) waren de uitkomstmaten voor primaire werkzaamheid. Voor beide primaire eindpunten werden statistisch significante verschillen waargenomen voor de pramipexoldosisgroepen 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 gecorrigeerde gemiddelde verschil was -4,3 punten (CI 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% CI 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, 3-weken-durende polysomnografische studie reduceerde pramipexol significant het aantal periodieke ledemaatbewegingen gedurende de tijd die in bed werd doorgebracht.

Werkzaamheid op de langere termijn werd beoordeeld tijdens een placebogecontroleerd klinisch onderzoek. Na 26 weken behandeling was er een gecorrigeerde gemiddelde afname van de totale RLSRS-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 responderratio's (sterk verbeterd, zeer sterk verbeterd) waren respectievelijk 50,3% (80/159) en 68,5% (111/162) voor

placebo en pramipexol ($p=0,001$), wat overeenkomt met ‘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 een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met het rusteloze-benensyndroom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Klinische werkzaamheid en veiligheid bij het syndroom van Gilles de la Tourette

De werkzaamheid van pramipexol (0,0625-0,5 mg/dag) bij pediatrische patiënten met een leeftijd tussen de 6 en 17 jaar met het syndroom van Gilles de la Tourette is geëvalueerd in een zes-wekendurende, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie met een flexibele dosis. In totaal werden 63 patiënten gerandomiseerd (43 op pramipexol, 20 op placebo). Het primaire eindpunt was verandering ten opzichte van baseline op de Total Tic Score (TTS) van 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 eindpunten 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 voorkwamen bij de patiënten die met pramipexol werden behandeld dan bij patiënten die met placebo werden behandeld waren: hoofdpijn (27,9%, placebo 25,0%), slaperigheid (7,0%, placebo 5,0%), misselijkheid (18,6%, placebo 10,0%), overgeven (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%), dyspneu (7,0%, placebo 0,0%) en bovenste-luchtweginfectie (7,0%, placebo 5,0%). Andere significante bijwerkingen die leidden tot beëindiging van het gebruik van studiemedicatie bij patiënten die pramipexol kregen, 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 bedraagt meer dan 90% en de maximale plasmaconcentraties worden tussen 1 en 3 uur bereikt. Gelijktijdige voedselinname verminderde de mate van absorptie van pramipexol niet, de snelheid van absorptie nam echter wel af. 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 waargenomen (ongeveer het 8-voudige van de plasmaspiegels).

Biotransformatie

Pramipexol wordt in de mens slechts in geringe mate gemetaboliseerd.

Eliminatie

Renale klaring van onveranderd pramipexol is de belangrijkste uitscheidingsroute. Ongeveer 90% van een ^{14}C -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/minuut; de renale klaring is ongeveer 400 ml/minuut. De eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) varieert van 8 uur bij jongeren tot 12 uur bij ouderen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering toonde aan dat pramipexol functionele effecten tot gevolg had die waarschijnlijk het gevolg zijn van een overdreven farmacodynamisch effect van het middel, voornamelijk in het centrale zenuwstelsel en de vrouwelijke voortplantingsorganen,.

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

De potentiële effecten van pramipexol op de voorplantingsfunctie zijn 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 de vruchtbaarheid van mannen 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 carcinogeniteit ontwikkelden mannelijke ratten hyperplasie van Leydigcellen en adenomen. Dit wordt toegeschreven aan het prolactineremmende effect van pramipexol. Deze bevinding is niet klinisch relevant voor de mens. In hetzelfde onderzoek is ook aangetoond dat pramipexol in doses van 2 mg/kg (zout) en hoger gepaard gaat met retinale degeneratie bij albinoratten. Deze laatste bevinding is niet waargenomen bij ratten met pigment en ook niet in een studie van twee jaar naar carcinogeniteit bij albinomuizen of bij enige andere diersoort waarmee onderzoek is gedaan.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol (E421)
Maïszetmeel
Povidon e K30 (E 1201)
Colloïdaal kiezelzuur (watervrij)
Magnesiumstearaat (E470b)

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.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium/aluminium blisterverpakkingen

Grootte van de verpakking: 30, 100

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

Glenmark Arzneimittel GmbH,
Industriestr. 31, 82194 Gröbenzell,
Duitsland

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

RVG 101915: Glepark 0,088 mg tabletten
RVG 101918: Glepark 0,18 mg tabletten
RVG 101919: Glepark 0,35 mg tabletten
RVG 101920: Glepark 0,7 mg tabletten

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 2010
Datum van laatste hernieuwing: 7 februari 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.4 en 4.8: 27 februari 2024.