

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pramipexol Viatris 0,088 mg, tabletten
Pramipexol Viatris 0,18 mg, tabletten
Pramipexol Viatris 0,35 mg, tabletten
Pramipexol Viatris 0,7 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Pramipexol Viatris 0,088 mg, tabletten

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

Pramipexol Viatris 0,18 mg, tabletten

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

Pramipexol Viatris 0,35 mg, tabletten

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

Pramipexol Viatris 0,7 mg, tabletten

Elke tablet bevat 1,0 mg pramipexoldihydrochloride-monohydraat, overeenkomend met 0,7 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 (tussen haakjes) van pramipexol.

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 en 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 de andere kant, waarop ook een breukstreep aanwezig is
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 de andere kant, waarop ook een breukstreep aanwezig is.
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.

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Pramipexol Viatris is geïndiceerd bij volwassenen voor de behandeling van symptomen van de idiopathische ziekte van Parkinson, 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).

Pramipexol Viatris is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen als symptomatische behandeling van matig tot ernstig idiopathisch Restless Legs Syndroom 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 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 Pramipexol 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 maximale 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 gebaseerd op 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 dosisescalatie 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 dosisescalatie als tijdens de onderhoudsbehandeling met Pramipexol Viatris de dosis levodopa te verlagen, afhankelijk van de reactie van de individuele patiënt (zie rubriek 4.5).

Staken van de behandeling

Plotseling staken van een dopaminerge behandeling kan leiden tot de ontwikkeling van een maligne neuroleptisch syndroom of een dopamine-agonist onttrekkingssyndroom. Pramipexol dient te worden opgebouwd in stappen 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 opgebouwd 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/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 Pramipexol 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 Pramipexol 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 Pramipexol 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 Pramipexol 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 dagdosis 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 het geabsorbeerde werkzame bestanddeel door de nieren wordt uitgescheiden. De mogelijke invloed van leverinsufficiëntie op de farmacokinetiek van Pramipexol Viatris is echter niet onderzocht.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van pramipexol is niet vastgesteld bij kinderen en jongeren onder de 18 jaar. Er is geen relevant gebruik van dit middel bij pediatrische patiënten bij de ziekte van Parkinson.

Restless Legs Syndroom

De aanbevolen aanvangsdosering van Pramipexol Viatris is 0,088 mg base (0,125 mg zout) eenmaal daags 2-3 uur voor het naar bed gaan. Bij patiënten die aanvullende symptomatische verlichting behoeven kan de dosis elke 4-7 dagen verhoogd worden tot een maximum van 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*).

Doseringsschema van Pramipexol Viatris		
Titratiestap	Eenmaal daagse avonddosis (mg base)	Eenmaal daagse avonddosis (mg zout)

<u>1</u>	<u>0,088</u>	<u>0,125</u>
<u>2*</u>	<u>0,18</u>	<u>0,25</u>
<u>3*</u>	<u>0,35</u>	<u>0,50</u>
<u>4*</u>	<u>0,54</u>	<u>0,75</u>

*indien nodig

De respons van de patiënt dient na 3 maanden te worden geevalueerd en de noodzaak voor voortzetting van de behandeling te worden overwogen. Als de behandeling wordt onderbroken gedurende meer dan een paar dagen dient opnieuw met behulp van een stapsgewijs oplopend doseringsschema zoals hierboven staat beschreven, te worden gestart.

Staken van de behandeling

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

Nierinsufficiëntie

De uitscheiding van pramipexol is afhankelijk van de nierfunctie. Bij patiënten met een creatinineklaring groter dan 20 ml/min is er geen reductie van de dagdosering nodig. Het gebruik van Pramipexol Viatris is niet onderzocht bij hemodialyse patiënten of bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie.

Leverinsufficiëntie

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

Pediatrische patiënten

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

Tourette syndroom

Pediatrische patiënten

Pramipexol Viatris wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar aangezien de veiligheid en werkzaamheid niet zijn vastgesteld bij deze populatie. Pramipexol Viatris dient niet te worden gebruikt bij kinderen of adolescenten met het Tourette syndroom vanwege de negatieve risk/benefit balans bij deze aandoening (zie rubriek 5.1).

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

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 één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij het voorschrijven van Pramipexol 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 op kunnen treden.

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 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 enkele malen axiale dystonie met antecollis, camptocormie en pleurothotonus (Pisa-syndroom) gemeld. Hoewel dystonie een symptoom van de ziekte van Parkinson kan zijn, zijn de symptomen bij deze patiënten verbeterd na vermindering of stopzetting van pramipexol. Als dystonie optreedt, moet de behandeling met dopaminergica worden beoordeeld en aanpassing van de dosis pramipexol worden overwogen.

Plotseling opkomen van slaap en slaperigheid

Pramipexol is in verband gebracht met slaperigheid en episodes van een plotselinge slaapaanval, vooral bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Gevallen van een plotselinge slaapaanval gedurende de dagelijkse activiteiten, in sommige gevallen onbewust of zonder voorafgaande waarschuwingssignalen, zijn soms gemeld. Patiënten moeten hierover worden geïnformeerd en worden geadviseerd voorzichtig te zijn tijdens het rijden of het bedienen van machines gedurende de behandeling met Pramipexol Viatris.

Patiënten die slaperig zijn geworden en/of episodes van een plotselinge slaapaanval hebben ervaren, mogen niet rijden of een machine bedienen gedurende de behandeling met Pramipexol Viatris. 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

Patiënten dienen regelmatig te worden gecontroleerd op stoornissen in de impulsbeheersing. Patiënten en (thuis)verzorgers dienen zich ervan bewust te zijn dat gedragssymptomen van stoornissen in de impulsbeheersing zoals pathologisch gokken, toegenomen libido en hyperseksualiteit, dwangmatig geld uitgeven of kopen, eetaanvallen en dwangmatig eten kunnen optreden bij patiënten die behandeld werden met dopamine-agonisten, waaronder Pramipexol Viatris. Wanneer zulke verschijnselen optreden dient een vermindering van de dosis/geleidelijk afbouwen van de dosis te worden overwogen.

Manie en delirium

Patiënten dienen regelmatig gecontroleerd te worden op de ontwikkeling van manie en delirium. Patiënten en verzorgers dienen geattendeerd te worden dat manie en delirium kunnen voorkomen bij patiënten die worden behandeld met pramipexol. Verlaging van de dosering / geleidelijk afbouwen dient te worden overwogen als dit soort symptomen ontstaan.

Patiënten met psychotische stoornissen

Patiënten met psychotische stoornissen dienen enkel met dopamine-agonisten te worden behandeld als de mogelijke voordelen opwegen tegen de risico's.

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 van het gezichtsvermogen 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 antipsychoticasyndroom

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

Dopamine-agonistonttrekkingssyndroom (DAWS)

DAWS is gemeld bij gebruik van dopamine-agonisten, waaronder pramipexol (zie rubriek 4.8). Om de behandeling bij patiënten met de ziekte van Parkinson te staken, moet pramipexol worden afgebouwd (zie rubriek 4.2). Op grond van beperkte gegevens wordt verondersteld dat patiënten met stoornissen in de impulsbeheersing en patiënten die worden behandeld met hoge dagelijkse doses en/of cumulatieve doses van dopamine-agonisten, een grotere kans hebben op de ontwikkeling van DAWS. Onttrekkingssymptomen kunnen onder meer bestaan uit apathie, angst, depressie, vermoeidheid, zweten en pijn, en deze symptomen reageren niet op levodopa. Voordat pramipexol wordt afgebouwd en gestaakt, moeten patiënten worden geïnformeerd over mogelijke onttrekkingssymptomen. Patiënten moeten zorgvuldig worden gemonitord tijdens het afbouwen en staken van pramipexol. In het geval van ernstige en/of aanhoudende onttrekkingssymptomen, kan worden overwogen om tijdelijk opnieuw pramipexol toe te dienen in de laagste effectieve dosis.

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 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).

Pramipexol Viatris bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

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 eliminatiesysteem

Cimetidine verlaagde 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, kinidine en procainamide, 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 Pramipexol Viatris worden gegeven.

Combinatie met levodopa

Als Pramipexol Viatris in combinatie met levodopa wordt gegeven, wordt geadviseerd om tijdens het verhogen van de dosis Pramipexol 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 antagonistische effecten kunnen worden verwacht.

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 in de rat bij doses die toxisch zijn voor de moeder (zie rubriek 5.3). Pramipexol Viatris dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk, dat wil zeggen indien de mogelijke voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's 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 Pramipexol Viatris niet te worden gebruikt tijdens de borstvoedingsperiode. Wanneer het gebruik echter noodzakelijk is, dient de borstvoeding te worden gestaakt.

Vruchtbaarheid

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

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

Pramipexol Viatris heeft grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Hallucinaties en slaperigheid kunnen voorkomen.

Patiënten die met Pramipexol Viatris worden behandeld en slaperigheid en/of episodes van plotselinge slaapaanvallen 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 placebo-gecontroleerde 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 trad in het begin van de therapie op en verdween meestal, zelfs bij voortzetting van de behandeling.

Per systeem/orgaanklasse worden bijwerkingen weergegeven naar frequentie (aantal patiënten dat naar verwachting de bijwerking ervaart), 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 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, 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

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Soms	pneumonie
Endocriene afwijkingen	
Soms	Ongepaste uitscheiding van antidiuretisch hormoon
Psychische stoornissen	
Vaak	abnormale dromen, gedragssymptomen van stoornissen in de impulsbeheersing en dwanghandelingen; verwardheid, hallucinaties, slapeloosheid
Soms	Eetbuien 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	gezichtsstoornissen inclusief diplopie, wazig zien en verminderde visuele scherpte
Hartaandoeningen	
Soms	Hartfalen ¹
Bloedvataandoeningen	
Vaak	hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	

Soms	dyspneu , de hik
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Zeer vaak	misselijkheid
Vaak	obstipatie, overgeven
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Soms	overgevoeligheid, jeuk, uitslag
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Zelden	spontane penis erectie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak	vermoeidheid, perifeer oedeem
Onbekend	Dopaminagonistonttrekkingssyndroom, inclusief apathie, angst, depressie, vermoeidheid, zweten en pijn
Onderzoeken	
Vaak	Gewichtsafname inclusief verminderde eetlust
Soms	gewichtstoename

¹ Deze bijwerking is gemeld tijdens post-marketinggebruik. Met 95% zekerheid is de frequentie niet hoger dan 'soms', maar deze kan lager zijn. Een precieze schatting van de frequentie is niet mogelijk aangezien de bijwerking niet voorkwam in een database van klinisch onderzoek van 2 -762 patiënten met de ziekte van Parkinson die behandeld werden met pramipexol.

Restless Legs Syndroom, meest voorkomende bijwerkingen

De meest voorkomende ($\geq 5\%$) bijwerkingen bij patiënten met Restless Legs Syndroom die behandeld werden met pramipexol waren misselijkheid, hoofdpijn, duizeligheid en vermoeidheid. Misselijkheid en vermoeidheid werden vaker gezien 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	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Soms	Pneumonie ¹
Endocriene afwijkingen	
Soms	Ongepaste uitscheiding van antidiuretisch hormoon
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 Restless Legs Syndroom
Vaak	duizeligheid, hoofdpijn, slaperigheid
Soms	geheugenverlies ¹ , dyskinesie, hyperkinesie ¹ , plotseling opkomen van slaap, syncope
Oogaandoeningen	
Soms	gezichtsstoornissen inclusief diplopie, troebel zien en verminderde visuele scherpte
Hartaandoeningen	
Soms	Hartfalen ¹
Bloedvataandoeningen	

Soms	hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Soms	dyspneu
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Zeer vaak	misselijkheid
Vaak	obstipatie, overgeven
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Soms	overgevoeligheid, jeuk, uitslag
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Zelden	spontane penis erectie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak	vermoeidheid
Soms	perifeer oedeem
Onbekend	Dopaminagonistonttrekkingssyndroom, inclusief apathie, angst, depressie, vermoeidheid, zweten en pijn
Onderzoeken	
Soms	gewichtsafname, gewichtstoename

1 Deze bijwerking is gemeld tijdens post-marketinggebruik. Met 95% zekerheid is de frequentie niet hoger dan 'soms', maar deze kan lager zijn. Een precieze schatting van de frequentie is niet mogelijk aangezien de bijwerking niet voorkwam in een database van klinisch onderzoek van 1395 patiënten met Restless Legs Syndroom die behandeld werden met pramipexol.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Slaperigheid

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

Libidostoornissen

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

Stoornissen in de impulsbeheersing

Pathologisch gokken, toegenomen libido, hyperseksualiteit, dwangmatig geld uitgeven of kopen, eetaanvallen en dwangmatig eten kunnen optreden bij patiënten die behandeld werden met dopamine-agonisten, waaronder Pramipexol 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 vertoonde gedurende de afgelopen zes maanden. Waarneembare uitingen bestonden uit pathologisch gokken, dwangmatig winkelen, eetbuien, en dwangmatig seksueel gedrag (hyperseksualiteit). Mogelijke onafhankelijke risicofactoren voor stoornissen in de impulsbeheersing zijn dopaminerge behandelingen en hogere doses van dopaminerge behandeling, jongere leeftijd (≤ 65 jaar), niet getrouwd zijn en zelf gemelde familiegeschiedenis van gokgedrag.

Dopamine-agonistonttrekkingssyndroom

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

Hartfalen

In klinische studies en bij post-marketinggebruik is hartfalen gemeld bij patiënten die pramipexol gebruikten. In een farmaco-epidemiologische studie werd pramipexolgebruik in verband gebracht met een verhoogd risico op hartfalen in vergelijking met patiënten die geen pramipexol gebruikten (waargenomen risicoverhouding 1,86; 95% BI, 1,21-2,85).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het 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 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, naast een maagspoeling, intraveneuze toediening van vocht, toediening van actieve kool en monitoring van het electrocardiogram.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

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

Pharmacodynamische effecten

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid bij de ziekte van Parkinson

Pramipexol verlicht de symptomen bij 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 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 dubbelblinde klinische studie stelde een uitgangsbehandeling met pramipexol het optreden van bewegingsstoornissen significant uit en verminderde het voorkomen van bewegingsstoornissen in vergelijking met een uitgangsbehandeling 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 Geneesmiddelen Agentschap (EMA) heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen voor onderzoek met pramipexol (bij het referentieproduct) 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 placebo gecontroleerde klinische studies bij ongeveer 1000 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 werkzaamheid uitkomstwaarden. Voor beide primaire eindpunten werden statistisch significante verschillen waargenomen voor de pramipexol dosisgroepen 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 (BI 95% -6,4; -2,1 punten, p-waarde <0,0001). CGI-I responders percentages (verbeterd, zeer sterk verbeterd) waren respectievelijk 51,2% en 72,0% voor placebo en pramipexol (verschil 20% BI 95%: 8,1%; 31,8%, p<0,0005). Werkzaamheid werd al gezien met 0,088 mg base (0,125 mg zout) per dag na de eerste behandelingsweek.

In een placebogecontroleerde polysomnografiestudie gedurende 3 weken 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 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 (BI 95%: 3,5, 13,4).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met pramipexol in een 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 Tourette syndroom

De werkzaamheid van pramipexol (0,0625-0,5 mg/dag) bij pediatrische patiënten in de leeftijd 6 tot en met 17 jaar met het Tourette syndroom is 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 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%), 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%), 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 pramipexol 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 maximale plasmaspiegels worden na 1 tot 3 uur bereikt. De absorptiesnelheid neemt af door voedselinname, maar de mate van absorptie wordt echter niet beïnvloed. 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

Renale klaring 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 feces wordt aangetroffen. De totale lichaamsklaring van pramipexol is ongeveer 500 ml/min; 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 van herhaaldelijk toegediende doses toonden aan dat pramipexol functionele effecten teweeg bracht die waarschijnlijk het gevolg zijn van een overdreven farmacodynamisch effect van het middel, voornamelijk in het centrale zenuwstelsel en in de vrouwelijke voortplantingsorganen.

Bij het minivarken 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 proefdierensoorten 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 carcinogeniteitsstudie ontwikkelden mannelijke ratten hyperplasie 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 (zoutvorm) 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 2 jaar durende carcinogeniteitsstudie bij albino muizen of bij enige andere onderzochte diersoort.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol (E421)
Maïszetmeel, gepregelatiniseerd
Natriumcitraat, watervrij
Silica, colloidaal (watervrij)
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.

Tablettencontainer: Houd de tablettencontainer zorgvuldig gesloten ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

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

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Viatris Ltd
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Ierland

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

RVG 104991 - Pramipexol Viatris 0,088 mg, tabletten
RVG 104997 - Pramipexol Viatris 0,18 mg, tabletten
RVG 104998 - Pramipexol Viatris 0,35 mg, tabletten
RVG 104999 - Pramipexol Viatris 0,7 mg, tabletten

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 oktober 2010
Datum van hernieuwing van de vergunning: 1 juli 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 4.8: 24 augustus 2025