

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

SIFROL 0,26 mg, tabletten met verlengde afgifte

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 0,375 mg pramipexoldihydrochloride-monohydraat, wat overeenkomt met 0,26 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 een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte.

De tabletten zijn wit tot gebroken wit, rond van vorm, hebben een schuine rand en zijn voorzien van een code (op één kant staat de code P1 en op de andere kant staat het bedrijfslogo van Boehringer Ingelheim).

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

SIFROL is bestemd voor de behandeling van de verschijnselen en symptomen van de 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).

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

SIFROL-tabletten met verlengde afgifte zijn een formulering van pramipexol die eenmaal daags oraal moet worden ingenomen. De tabletten moeten in hun geheel, samen met water, worden doorgeslikt en mogen niet gekauwd, gebroken of verpulverd worden. De tabletten mogen zowel met als zonder voedsel worden ingenomen. De inname moet elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip plaatsvinden.

#### Aanvangsbehandeling

Doseringen dienen stapsgewijs te worden opgebouwd, te beginnen met een aanvangsdosering van 0,26 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 ongewenste bijwerkingen, dient de dosis te worden getitreerd om een maximaal therapeutisch effect te verkrijgen.

Oplopend doseringsschema van SIFROL-tabletten met verlengde afgifte		
Week	Dagelijkse dosis (mg base)	Dagelijkse dosis (mg zout)
1	0,26	0,375
2	0,52	0,75
3	1,05	1,5

Indien verdere dosisverhoging noodzakelijk is, dient de dagelijkse dosis in wekelijkse intervallen met 0,52 mg base (0,75 mg zout) te worden verhoogd tot een maximale dosis van 3,15 mg base (4,5 mg zout) per dag. Er dient echter te worden opgemerkt dat de incidentie van slaperigheid toeneemt bij doseringen hoger dan 1,05 mg base (1,5 mg zout) per dag (zie rubriek 4.8).

Patiënten die al SIFROL-tabletten gebruiken kunnen direct, zonder aanpassing van de dagelijkse dosis, worden overgezet op SIFROL-tabletten met verlengde afgifte. Nadat de patiënt is overgezet op SIFROL-tabletten met verlengde afgifte, kan de dosis op basis van de therapeutische respons van de patiënt worden aangepast (zie rubriek 5.1).

#### Onderhoudsbehandeling

De individuele dosis pramipexol dient tussen 0,26 mg base (0,375 mg zout) en maximaal 3,15 mg base (4,5 mg zout) per dag te liggen. In belangrijke studies werd tijdens de oplopende dosering effectiviteit aangetoond vanaf een dagelijkse dosis van 1,05 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 1,05 mg base (1,5 mg zout). In het gevorderde stadium van de ziekte van Parkinson kan het gebruik van pramipexoldoses hoger dan 1,05 mg base (1,5 mg zout) per dag van nut zijn bij patiënten bij wie een reductie van de hoeveelheid levodopa wordt beoogd. Aangeraden wordt om zowel tijdens de dosisverhoging als tijdens de onderhoudsbehandeling met SIFROL de dosis levodopa te verlagen, afhankelijk van de reactie van de individuele patiënt.

#### Staken van de behandeling

Plotseling stoppen van een dopaminerge behandeling kan leiden tot de ontwikkeling van een maligne neuroleptisch syndroom. Daarom dient pramipexol te worden afgebouwd met een hoeveelheid van 0,52 mg base (0,75 mg zout) per dag totdat de dagelijkse dosis is afgenomen tot 0,52 mg base (0,75 mg zout). Nadien dient de dosis te worden afgebouwd met 0,26 mg base (0,375 mg zout) per dag (zie rubriek 4.4).

#### Dosering bij patiënten met nierinsufficiëntie

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

Bij patiënten met een creatinineklaring van meer dan 50 ml/min is geen reductie van de dagdosering of doseringsfrequentie nodig.

Bij patiënten met een creatinineklaring tussen 30 en 50 ml/min, dient de behandeling te worden begonnen met inname van SIFROL-tabletten met verlengde afgifte van 0,26 mg om de dag. Voorzichtigheid is geboden wanneer na één week de dagelijkse dosering wordt verhoogd, en een dergelijke verhoging moet voorafgegaan worden door een grondige evaluatie van de therapeutische respons en de verdraagbaarheid. Indien verdere dosisverhoging noodzakelijk is, dient de pramipexoldosis in wekelijkse intervallen met 0,26 mg base te worden verhoogd tot een maximale pramipexoldosis van 1,57 mg base (2,25 mg zout) per dag.

Behandeling met SIFROL-tabletten met verlengde afgifte wordt niet aanbevolen bij patiënten met een creatinineklaring van minder dan 30 ml/min, aangezien er voor deze patiëntenpopulatie geen onderzoeksgegevens beschikbaar zijn. Bij deze patiënten moet het gebruik van SIFROL-tabletten overwogen worden.

Als de nierfunctie tijdens de onderhoudsbehandeling verslechtert, dienen de bovenstaande aanbevelingen te worden opgevolgd.

#### Dosering bij patiënten met 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 SIFROL is echter niet onderzocht.

#### Dosering bij kinderen en adolescenten

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

#### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Bij het voorschrijven van SIFROL 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 SIFROL. Wanneer dyskinesie optreedt, dient de dosis levodopa te worden verlaagd.

#### Plotseling opkomen van slaap en slaperigheid

Pramipexol is in verband gebracht met slaperigheid en episodes van een plotselinge slaapaanval, vooral bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Gevallen van een plotselinge slaapaanval gedurende de dagelijkse activiteiten, in sommige gevallen zonder dat men zich er bewust van was, of niet voorafgegaan door waarschuwingssignalen, zijn soms gemeld. Patiënten moeten hierover worden geïnformeerd en worden geadviseerd voorzichtig te zijn tijdens het rijden of het bedienen van machines gedurende de behandeling met SIFROL. 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 SIFROL. 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 rubriek 4.7 en 4.8).

#### Stoornissen in de impulsbeheersing en dwanghandelingen

Pathologisch gokken, toegenomen libido en hyperseksualiteit zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met dopamine-agonisten, waaronder SIFROL, voor de ziekte van Parkinson. Patiënten en (thuis)verzorgers dienen zich er dan ook van bewust te zijn dat andere gedragssymptomen van stoornissen in de impulsbeheersing en dwanghandelingen, zoals eetaanvallen en dwangmatig winkelen, kunnen optreden. Vermindering/geleidelijk afbouwen van de dosis dient overwogen te worden.

#### Patiënten met psychotische afwijkingen

Patiënten met psychotische afwijkingen dienen enkel met dopamine-agonisten te worden behandeld als de mogelijke voordelen de risico's overtreffen. Gelijktijdige toediening van antipsychotische geneesmiddelen en pramipexol moet vermeden worden (zie rubriek 4.5).

#### Controle van de ogen

Aangeraden wordt om regelmatig, of wanneer zich afwijkingen in het zicht voordoen, de ogen te controleren.

### Ernstige cardiovasculaire aandoeningen

Voorzichtigheid is geboden bij ernstige cardiovasculaire aandoeningen. Aangeraden wordt om, vooral in het begin van de behandeling, de bloeddruk te controleren, vanwege het algemene risico op posturale hypotensie die in verband wordt gebracht met dopaminerge therapie.

### Maligne neuroleptisch syndroom

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

## **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 interactie met anticholinergica. Er is geen farmacokinetische interactie met selegiline en levodopa.

### Remmers/competitieve stoffen van het actieve renale eliminatiesysteem

Bij gelijktijdige toediening van cimetidine nam de renale klaring van pramipexol met ongeveer 34% af. Dit werd waarschijnlijk veroorzaakt 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 en mexiletine, kunnen dus interfereren met pramipexol, waardoor een verminderde klaring van één of beide geneesmiddelen ontstaat. Reductie van de dosis pramipexol dient te worden overwogen wanneer deze geneesmiddelen samen met SIFROL worden gegeven.

### Combinatie met levodopa

Als SIFROL in combinatie met levodopa wordt gegeven, wordt geadviseerd om tijdens het verhogen van de dosis SIFROL 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 rubriek 4.4, 4.7 en 4.8).

### Antipsychotische geneesmiddelen

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

## **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

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). SIFROL dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk, dat wil zeggen indien de mogelijke voordelen opwegen tegen de mogelijke nadelen voor de foetus.

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 SIFROL niet tijdens het geven van borstvoeding te worden gebruikt. Wanneer het gebruik echter noodzakelijk is, dient de borstvoeding te worden gestaakt.

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

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

Hallucinaties en slaperigheid kunnen voorkomen.

Patiënten die met SIFROL 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

##### Verwachte bijwerkingen

De volgende bijwerkingen worden verwacht bij het gebruik van SIFROL: abnormale dromen, geheugenverlies, gedragsymptomen van stoornissen in de impulsbeheersing en dwanghandelingen als eetaanvallen, dwangmatig winkelen, hyperseksualiteit en pathologisch gokken; verwardheid, obstipatie, waanvoorstellingen, duizeligheid, dyskinesie, dyspneu, vermoeidheid, hallucinaties, hoofdpijn, hyperkinesie, hyperfagie, hypotensie, slapeloosheid, libidostoornissen, misselijkheid, paranoia, perifeer oedeem, pneumonie, jeuk, uitslag en andere overgevoeligheden; rusteloosheid, slaperigheid, plotseling opkomen van slaap, syncope, visuele stoornissen waaronder wazig zien en verminderde visuele scherpte, overgeven, gewichtsafname, gewichtstoename.

Gebaseerd op de analyse van gepoolde placebogecontroleerde onderzoeken, waarbij in totaal 1.778 patiënten met de ziekte van Parkinson behandeld werden met pramipexol en 1.297 patiënten placebo kregen, werden voor beide groepen frequent bijwerkingen gerapporteerd. 67% van de patiënten uit de groep die pramipexol kreeg en 54% van de patiënten uit de placebogroep meldden ten minste één bijwerking.

De in de onderstaande tabel vermelde bijwerkingen zijn de bijwerkingen die optraden bij minstens 0,1% van de met pramipexol behandelde patiënten en significant vaker gemeld werden bij patiënten uit de pramipexolgroep dan bij patiënten uit de placebogroep, of die gezien werden als klinisch relevante bijwerking. De meerderheid van de veelvoorkomende bijwerkingen was mild tot matig, trad in het begin van de therapie op en verdween meestal bij voortzetting van de behandeling.

Per systeem/orgaanklasse worden bijwerkingen weergegeven naar frequentie (aantal patiënten dat naar verwachting de reactie doormaakt), volgens onderstaande indeling: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Soms	pneumonie
Psychische stoornissen	
Vaak	abnormale dromen, gedragsymptomen van stoornissen in de impulsbeheersing en dwanghandelingen; verwardheid, hallucinaties, slapeloosheid, rusteloosheid
Soms	dwangmatig winkelen, waanvoorstellingen, hyperseksualiteit, libidostoornis, paranoia, pathologisch gokken
Niet bekend	eetaanvallen, hyperfagie
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak	duizeligheid, dyskinesie, slaperigheid
Vaak	geheugenverlies, hoofdpijn
Soms	hyperkinesie, plotseling opkomen van slaap, syncope
Oogaandoeningen	
Vaak	visuele stoornissen inclusief wazig zien en verminderde visuele scherpte
Bloedvataandoeningen	
Zeer vaak	hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Soms	dyspneu
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Zeer vaak	misselijkheid
Vaak	obstipatie, overgeven
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Soms	overgevoeligheid, jeuk, uitslag
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak	vermoeidheid, perifeer oedeem
Onderzoeken	
Vaak	gewichtsafname
Soms	gewichtstoename

De meest voorkomende ( $\geq 5\%$ ) bijwerkingen bij patiënten met de ziekte van Parkinson die vaker werden gemeld bij behandeling met pramipexol dan bij gebruik van placebo waren misselijkheid, dyskinesie, hypotensie, duizeligheid, slaperigheid, slapeloosheid, obstipatie, hallucinatie, hoofdpijn en vermoeidheid. De incidentie van slaperigheid neemt toe bij pramipexoldoseringen van meer dan 1,5 mg zout 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.

#### Slaperigheid

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

#### Libidostoornissen

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

#### Stoornissen in de impulsbeheersing en dwanghandelingen

Van patiënten behandeld met dopamine-agonisten voor de ziekte van Parkinson, waaronder SIFROL, vooral bij hoge doseringen, is gemeld dat ze tekenen van pathologisch gokken, toegenomen libido en hyperseksualiteit vertonen. Over het algemeen was dit reversibel na verlaging van de dosis of beëindiging van de behandeling. Zie ook rubriek 4.4.

In een cross-sectionele, retrospectieve screening en case-controlonderzoek onder 3090 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 voorgaande zes maanden. Waarneembare uitingen bestonden uit pathologisch gokken, dwangmatig winkelen, eetaanvallen en dwangmatig seksueel gedrag (hyperseksualiteit). Mogelijke onafhankelijke risicofactoren voor stoornissen in de impulsbeheersing zijn dopaminerge behandelingen en hogere doses van dopaminerge behandeling, jongere leeftijd ( $\leq 65$  jaar), niet getrouwd zijn en zelf gemelde familiegeschiedenis van gokgedrag.

#### **4.9 Overdosering**

Er is geen klinische ervaring met hoge overdosering. De verwachte bijwerkingen zijn bijwerkingen die gerelateerd zijn aan het farmacodynamisch profiel van een dopamine-agonist, waaronder misselijkheid, overgeven, hyperkinesie, hallucinaties, agitatie en hypotensie. Er is geen algemeen geaccepteerd antidotum voor overdosering met een dopamine-agonist. Wanneer zich verschijnselen van stimulatie van het centraal zenuwstelsel voordoen, kan een neurolepticum geïndiceerd zijn. Voor behandeling van een overdosis kunnen algemene ondersteunende maatregelen nodig zijn, alsmede het leegpompen van de maag, intraveneuze toediening van vloeistof, toediening van actieve kool en monitoring van het electrocardiogram.

### **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

#### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

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

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

Bij vrijwilligers werd een dosisafhankelijke afname in prolactine gevonden. Bij een klinisch onderzoek met gezonde vrijwilligers, waarbij SIFROL-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.

Pramipexol verlicht de verschijnselen en symptomen van de 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 de uitgangbehandeling met pramipexol het optreden van bewegingsstoornissen significant uit en verminderde deze behandeling het voorkomen van bewegingsstoornissen in vergelijking met de uitgangbehandeling 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.

De veiligheid en effectiviteit van SIFROL-tabletten met verlengde afgifte bij de behandeling van de ziekte van Parkinson is beoordeeld in een multinationalaal geneesmiddelontwikkelingsprogramma dat bestond uit drie gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken. Twee onderzoeken werden uitgevoerd met patiënten met een vroeg stadium van de ziekte van Parkinson en één onderzoek vond plaats met patiënten met een gevorderd stadium van de ziekte van Parkinson.

In een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek waaraan in totaal 539 patiënten met een vroeg stadium van de ziekte van Parkinson deelnamen werd na 18 weken behandeling de superioriteit van SIFROL-tabletten met verlengde afgifte aangetoond met betrekking tot zowel de primaire (UPDRS II- en UPDRS III-score) als de belangrijkste secundaire (percentage CGI-I- en PGI-I-responders) eindpunten voor de werkzaamheid. Bij patiënten die 33 weken werden behandeld werd aangetoond dat de werkzaamheid bleef aanhouden. SIFROL-tabletten met verlengde afgifte waren niet-inferieur aan pramipexoltabletten met directe afgifte; dit werd vastgesteld aan de hand van de UPDRS II- en UPDRS III-score in week 33.

In een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek waaraan in totaal 517 patiënten met een gevorderd stadium van de ziekte van Parkinson deelnamen die gelijktijdig met levodopa behandeld werden, werd na 18 weken behandeling de superioriteit van SIFROL-tabletten met verlengde afgifte aangetoond met betrekking tot zowel de primaire (UPDRS I- en UPDRS II-score) als de belangrijkste secundaire ('off'-tijd) eindpunten voor de werkzaamheid.

In een dubbelblind klinisch onderzoek met patiënten met een vroeg stadium van de ziekte van Parkinson werden de werkzaamheid en verdraagbaarheid van een directe overstap van SIFROL-tabletten naar SIFROL-tabletten met verlengde afgifte bij een gelijkblijvende dagelijkse dosering beoordeeld.

Bij 87 van de 103 patiënten die werden overgezet op SIFROL-tabletten met verlengde afgifte bleef de werkzaamheid behouden. Van deze 87 patiënten werd de dosering bij 82,8% niet aangepast, bij 13,8% verhoogd en bij 3,4% verlaagd.

Van de 16 patiënten die niet voldeden aan het criterium van het behouden van de werkzaamheid met betrekking tot de UPDRS II- en UPDRS III-score, was de verandering ten opzichte van de uitgangssituatie bij de helft niet klinisch relevant.

Slechts één van de patiënten die werden overgezet op SIFROL-tabletten met verlengde afgifte kreeg te maken met een geneesmiddelgerelateerde bijwerking die tot terugtrekking leidde.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Pramipexol wordt na orale toediening volledig geabsorbeerd. De absolute biologische beschikbaarheid is hoger dan 90%.

Bij een fase I-onderzoek waarbij pramipexoltabletten met directe en verlengde afgifte werden beoordeeld bij gebruik bij proefpersonen in nuchtere toestand, bleek dat er bij gebruik van dezelfde dagelijkse dosis, wat betreft de minimale en maximale plasmaconcentratie ( $C_{\min}$ ,  $C_{\max}$ ) en de blootstelling (AUC) geen verschil bestond tussen eenmaal daags gebruik van SIFROL-tabletten met verlengde afgifte en driemaal daags gebruik van SIFROL-tabletten.

Bij eenmaal daagse toediening van SIFROL-tabletten met verlengde afgifte komen er in 24 uur minder schommelingen voor in de plasmaconcentratie van pramipexol dan bij driemaal daagse toediening van pramipexoltabletten met directe afgifte.

De maximale plasmaconcentratie wordt ongeveer 6 uur na toediening van eenmaal daags in te nemen SIFROL-tabletten met verlengde afgifte bereikt. Met betrekking tot de blootstelling wordt de steady-stateconcentratie na maximaal 5 dagen aanhoudend gebruik van het geneesmiddel bereikt.

Toediening met voedsel heeft doorgaans geen invloed op de biologische beschikbaarheid van pramipexol. Het nuttigen van een vetrijke maaltijd induceerde een stijging van de maximale concentratie ( $C_{max}$ ) van circa 24% optredend na toediening van een enkelvoudige dosis en van circa 20% na toediening van meervoudige doses en een vertraging van ongeveer 2 uur van het moment waarop de maximale concentratie wordt bereikt bij gezonde vrijwilligers. De totale blootstelling (AUC) werd niet beïnvloed door gelijktijdige inname van voedsel. De toename van  $C_{max}$  wordt niet als klinisch relevant beschouwd. Bij de fase III-onderzoeken waarin de veiligheid en werkzaamheid van SIFROL-tabletten met verlengde afgifte werden aangetoond, hoefden de patiënten bij het innemen van de onderzoeksmedicatie geen rekening te houden met de inname van voedsel.

Hoewel het lichaamsgewicht geen invloed heeft op de AUC, bleek het wel van invloed te zijn op het verdelingsvolume en dus ook op de maximale concentratie ( $C_{max}$ ). Een afname van het lichaamsgewicht met 30 kg leidt tot een stijging van de  $C_{max}$  van 45%. Bij fase III-onderzoeken met patiënten met de ziekte van Parkinson werd echter geen klinisch belangrijke invloed gevonden van het lichaamsgewicht op het therapeutische effect en de verdraagbaarheid van SIFROL-tabletten met verlengde afgifte.

Pramipexol vertoont lineaire kinetiek en een geringe interindividuele variatie in plasmaspiegels. 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).

Pramipexol wordt bij de mens slechts in geringe mate gemetaboliseerd.

Renale klaring van onveranderd pramipexol is de belangrijkste uitscheidingsroute. Ongeveer 90% van een radioactief gelabelde ( $^{14}C$ -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 tot gevolg had die waarschijnlijk het gevolg zijn van een overdreven farmacodynamisch effect van het middel, voornamelijk in het centrale zenuwstelsel en in 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.

Het potentiële effect van pramipexol op de voorplanting is onderzocht bij ratten en konijnen. Pramipexol was niet teratogeen bij ratten en konijnen, maar was embryotoxisch bij de rat bij doses die toxisch zijn voor de moeder. Vanwege de selectie van de soorten proefdieren en het beperkte aantal parameters dat is onderzocht, zijn de nadelige effecten van pramipexol op de zwangerschap en op de mannelijke vruchtbaarheid niet volledig opgehelderd.

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-remmende effect van pramipexol. Deze bevinding is niet klinisch relevant voor de mens. In dezelfde studie werd gevonden dat pramipexol in doses van 2 mg/kg (zout) en hoger gepaard ging met retinale degeneratie bij albinoratten. Deze laatste bevinding is niet waargenomen bij gepigmenteerde ratten en ook niet in een studie van 2 jaar naar carcinogeniteit bij albinomuizen of bij enige andere diersoort waarmee onderzoek is gedaan.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Hypromellose 2208  
Maïszetmeel  
Carbomeer 941  
Colloïdaal watervrij silica  
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 vocht.  
Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

OPA/aluminium/PVC-aluminium blisterverpakking.  
Elke blisterverpakking bevat 10 tabletten met verlengde afgifte.  
Doosjes met 1, 3 of 10 blisterverpakkingen (10, 30 of 100 tabletten met verlengde afgifte).

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**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Duitsland

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

EU/1/97/050/013-015

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 oktober 1997  
Datum van meest recente hernieuwing van de vergunning: 14 oktober 2007

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

8 oktober 2009

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

SIFROL 0,52 mg, tabletten met verlengde afgifte

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 0,75 mg pramipexoldihydrochloride-monohydraat, wat overeenkomt met 0,52 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 een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte.

De tabletten zijn wit tot gebroken wit, rond van vorm, hebben een schuine rand en zijn voorzien van een code (op één kant staat de code P2 en op de andere kant staat het bedrijfslogo van Boehringer Ingelheim).

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

SIFROL is bestemd voor de behandeling van de verschijnselen en symptomen van de 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).

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

SIFROL-tabletten met verlengde afgifte zijn een formulering van pramipexol die eenmaal daags oraal moet worden ingenomen. De tabletten moeten in hun geheel, samen met water, worden doorgeslikt en mogen niet gekauwd, gebroken of verpulverd worden. De tabletten mogen zowel met als zonder voedsel worden ingenomen. De inname moet elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip plaatsvinden.

#### Aanvangsbehandeling

Doseringen dienen stapsgewijs te worden opgebouwd, te beginnen met een aanvangsdosering van 0,26 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 ongewenste bijwerkingen, dient de dosis te worden getitreerd om een maximaal therapeutisch effect te verkrijgen.

Oplopend doseringsschema van SIFROL-tabletten met verlengde afgifte		
Week	Dagelijkse dosis (mg base)	Dagelijkse dosis (mg zout)
1	0,26	0,375
2	0,52	0,75
3	1,05	1,5

Indien verdere dosisverhoging noodzakelijk is, dient de dagelijkse dosis in wekelijkse intervallen met 0,52 mg base (0,75 mg zout) te worden verhoogd tot een maximale dosis van 3,15 mg base (4,5 mg zout) per dag. Er dient echter te worden opgemerkt dat de incidentie van slaperigheid toeneemt bij doseringen hoger dan 1,05 mg base (1,5 mg zout) per dag (zie rubriek 4.8).

Patiënten die al SIFROL-tabletten gebruiken kunnen direct, zonder aanpassing van de dagelijkse dosis, worden overgezet op SIFROL-tabletten met verlengde afgifte. Nadat de patiënt is overgezet op SIFROL-tabletten met verlengde afgifte, kan de dosis op basis van de therapeutische respons van de patiënt worden aangepast (zie rubriek 5.1).

#### Onderhoudsbehandeling

De individuele dosis pramipexol dient tussen 0,26 mg base (0,375 mg zout) en maximaal 3,15 mg base (4,5 mg zout) per dag te liggen. In belangrijke studies werd tijdens de oplopende dosering effectiviteit aangetoond vanaf een dagelijkse dosis van 1,05 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 1,05 mg base (1,5 mg zout). In het gevorderde stadium van de ziekte van Parkinson kan het gebruik van pramipexoldoses hoger dan 1,05 mg base (1,5 mg zout) per dag van nut zijn bij patiënten bij wie een reductie van de hoeveelheid levodopa wordt beoogd. Aangeraden wordt om zowel tijdens de dosisverhoging als tijdens de onderhoudsbehandeling met SIFROL de dosis levodopa te verlagen, afhankelijk van de reactie van de individuele patiënt.

#### Staken van de behandeling

Plotseling stoppen van een dopaminerge behandeling kan leiden tot de ontwikkeling van een maligne neuroleptisch syndroom. Daarom dient pramipexol te worden afgebouwd met een hoeveelheid van 0,52 mg base (0,75 mg zout) per dag totdat de dagelijkse dosis is afgenomen tot 0,52 mg base (0,75 mg zout). Nadien dient de dosis te worden afgebouwd met 0,26 mg base (0,375 mg zout) per dag (zie rubriek 4.4).

#### Dosering bij patiënten met nierinsufficiëntie

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

Bij patiënten met een creatinineklaring van meer dan 50 ml/min is geen reductie van de dagdosering of doseringsfrequentie nodig.

Bij patiënten met een creatinineklaring tussen 30 en 50 ml/min, dient de behandeling te worden begonnen met inname van SIFROL-tabletten met verlengde afgifte van 0,26 mg om de dag. Voorzichtigheid is geboden wanneer na één week de dagelijkse dosering wordt verhoogd, en een dergelijke verhoging moet voorafgegaan worden door een grondige evaluatie van de therapeutische respons en de verdraagbaarheid. Indien verdere dosisverhoging noodzakelijk is, dient de pramipexoldosis in wekelijkse intervallen met 0,26 mg base te worden verhoogd tot een maximale pramipexoldosis van 1,57 mg base (2,25 mg zout) per dag.

Behandeling met SIFROL-tabletten met verlengde afgifte wordt niet aanbevolen bij patiënten met een creatinineklaring van minder dan 30 ml/min, aangezien er voor deze patiëntenpopulatie geen onderzoeksgegevens beschikbaar zijn. Bij deze patiënten moet het gebruik van SIFROL-tabletten overwogen worden.

Als de nierfunctie tijdens de onderhoudsbehandeling verslechtert, dienen de bovenstaande aanbevelingen te worden opgevolgd.

#### Dosering bij patiënten met 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 SIFROL is echter niet onderzocht.

#### Dosering bij kinderen en adolescenten

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

#### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Bij het voorschrijven van SIFROL 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 SIFROL. Wanneer dyskinesie optreedt, dient de dosis levodopa te worden verlaagd.

#### Plotseling opkomen van slaap en slaperigheid

Pramipexol is in verband gebracht met slaperigheid en episodes van een plotselinge slaapaanval, vooral bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Gevallen van een plotselinge slaapaanval gedurende de dagelijkse activiteiten, in sommige gevallen zonder dat men zich er bewust van was, of niet voorafgegaan door waarschuwingssignalen, zijn soms gemeld. Patiënten moeten hierover worden geïnformeerd en worden geadviseerd voorzichtig te zijn tijdens het rijden of het bedienen van machines gedurende de behandeling met SIFROL. 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 SIFROL. 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 rubriek 4.7 en 4.8).

#### Stoornissen in de impulsbeheersing en dwanghandelingen

Pathologisch gokken, toegenomen libido en hyperseksualiteit zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met dopamine-agonisten, waaronder SIFROL, voor de ziekte van Parkinson. Patiënten en (thuis)verzorgers dienen zich er dan ook van bewust te zijn dat andere gedragssymptomen van stoornissen in de impulsbeheersing en dwanghandelingen, zoals eetaanvallen en dwangmatig winkelen, kunnen optreden. Vermindering/geleidelijk afbouwen van de dosis dient overwogen te worden.

#### Patiënten met psychotische afwijkingen

Patiënten met psychotische afwijkingen dienen enkel met dopamine-agonisten te worden behandeld als de mogelijke voordelen de risico's overtreffen. Gelijktijdige toediening van antipsychotische geneesmiddelen en pramipexol moet vermeden worden (zie rubriek 4.5).

#### Controle van de ogen

Aangeraden wordt om regelmatig, of wanneer zich afwijkingen in het zicht voordoen, de ogen te controleren.

### Ernstige cardiovasculaire aandoeningen

Voorzichtigheid is geboden bij ernstige cardiovasculaire aandoeningen. Aangeraden wordt om, vooral in het begin van de behandeling, de bloeddruk te controleren, vanwege het algemene risico op posturale hypotensie die in verband wordt gebracht met dopaminerge therapie.

### Maligne neuroleptisch syndroom

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

## **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 interactie met anticholinergica. Er is geen farmacokinetische interactie met selegiline en levodopa.

### Remmers/competitieve stoffen van het actieve renale eliminatiesysteem

Bij gelijktijdige toediening van cimetidine nam de renale klaring van pramipexol met ongeveer 34% af. Dit werd waarschijnlijk veroorzaakt 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 en mexiletine, kunnen dus interfereren met pramipexol, waardoor een verminderde klaring van één of beide geneesmiddelen ontstaat. Reductie van de dosis pramipexol dient te worden overwogen wanneer deze geneesmiddelen samen met SIFROL worden gegeven.

### Combinatie met levodopa

Als SIFROL in combinatie met levodopa wordt gegeven, wordt geadviseerd om tijdens het verhogen van de dosis SIFROL 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 rubriek 4.4, 4.7 en 4.8).

### Antipsychotische geneesmiddelen

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

## **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

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). SIFROL dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk, dat wil zeggen indien de mogelijke voordelen opwegen tegen de mogelijke nadelen voor de foetus.

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 SIFROL niet tijdens het geven van borstvoeding te worden gebruikt. Wanneer het gebruik echter noodzakelijk is, dient de borstvoeding te worden gestaakt.

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

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

Hallucinaties en slaperigheid kunnen voorkomen.

Patiënten die met SIFROL 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**

##### Verwachte bijwerkingen

De volgende bijwerkingen worden verwacht bij het gebruik van SIFROL: abnormale dromen, geheugenverlies, gedragsymptomen van stoornissen in de impulsbeheersing en dwanghandelingen als eetaanvallen, dwangmatig winkelen, hyperseksualiteit en pathologisch gokken; verwardheid, obstipatie, waanvoorstellingen, duizeligheid, dyskinesie, dyspneu, vermoeidheid, hallucinaties, hoofdpijn, hyperkinesie, hyperfagie, hypotensie, slapeloosheid, libidostoornissen, misselijkheid, paranoia, perifeer oedeem, pneumonie, jeuk, uitslag en andere overgevoeligheden; rusteloosheid, slaperigheid, plotseling opkomen van slaap, syncope, visuele stoornissen waaronder wazig zien en verminderde visuele scherpte, overgeven, gewichtsafname, gewichtstoename.

Gebaseerd op de analyse van gepoolde placebogecontroleerde onderzoeken, waarbij in totaal 1.778 patiënten met de ziekte van Parkinson behandeld werden met pramipexol en 1.297 patiënten placebo kregen, werden voor beide groepen frequent bijwerkingen gerapporteerd. 67% van de patiënten uit de groep die pramipexol kreeg en 54% van de patiënten uit de placebogroep meldden ten minste één bijwerking.

De in de onderstaande tabel vermelde bijwerkingen zijn de bijwerkingen die optraden bij minstens 0,1% van de met pramipexol behandelde patiënten en significant vaker gemeld werden bij patiënten uit de pramipexolgroep dan bij patiënten uit de placebogroep, of die gezien werden als klinisch relevante bijwerking. De meerderheid van de veelvoorkomende bijwerkingen was mild tot matig, trad in het begin van de therapie op en verdween meestal bij voortzetting van de behandeling.

Per systeem/orgaanklasse worden bijwerkingen weergegeven naar frequentie (aantal patiënten dat naar verwachting de reactie doormaakt), volgens onderstaande indeling: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Soms	pneumonie
Psychische stoornissen	
Vaak	abnormale dromen, gedragsymptomen van stoornissen in de impulsbeheersing en dwanghandelingen; verwardheid, hallucinaties, slapeloosheid, rusteloosheid
Soms	dwangmatig winkelen, waanvoorstellingen, hyperseksualiteit, libidostoornis, paranoia, pathologisch gokken
Niet bekend	eetaanvallen, hyperfagie
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak	duizeligheid, dyskinesie, slaperigheid
Vaak	geheugenverlies, hoofdpijn
Soms	hyperkinesie, plotseling opkomen van slaap, syncope
Oogaandoeningen	
Vaak	visuele stoornissen inclusief wazig zien en verminderde visuele scherpte
Bloedvataandoeningen	
Zeer vaak	hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Soms	dyspneu
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Zeer vaak	misselijkheid
Vaak	obstipatie, overgeven
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Soms	overgevoeligheid, jeuk, uitslag
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak	vermoeidheid, perifeer oedeem
Onderzoeken	
Vaak	gewichtsafname
Soms	gewichtstoename

De meest voorkomende ( $\geq 5\%$ ) bijwerkingen bij patiënten met de ziekte van Parkinson die vaker werden gemeld bij behandeling met pramipexol dan bij gebruik van placebo waren misselijkheid, dyskinesie, hypotensie, duizeligheid, slaperigheid, slapeloosheid, obstipatie, hallucinatie, hoofdpijn en vermoeidheid. De incidentie van slaperigheid neemt toe bij pramipexoldoseringen van meer dan 1,5 mg zout 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.

#### Slaperigheid

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

#### Libidostoornissen

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

#### Stoornissen in de impulsbeheersing en dwanghandelingen

Van patiënten behandeld met dopamine-agonisten voor de ziekte van Parkinson, waaronder SIFROL, vooral bij hoge doseringen, is gemeld dat ze tekenen van pathologisch gokken, toegenomen libido en hyperseksualiteit vertonen. Over het algemeen was dit reversibel na verlaging van de dosis of beëindiging van de behandeling. Zie ook rubriek 4.4.

In een cross-sectionele, retrospectieve screening en case-controlonderzoek 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 voorgaande zes maanden. Waarneembare uitingen bestonden uit pathologisch gokken, dwangmatig winkelen, eetaanvallen en dwangmatig seksueel gedrag (hyperseksualiteit). Mogelijke onafhankelijke risicofactoren voor stoornissen in de impulsbeheersing zijn dopaminerge behandelingen en hogere doses van dopaminerge behandeling, jongere leeftijd ( $\leq 65$  jaar), niet getrouwd zijn en zelf gemelde familiegeschiedenis van gokgedrag.

#### **4.9 Overdosering**

Er is geen klinische ervaring met hoge overdosering. De verwachte bijwerkingen zijn bijwerkingen die gerelateerd zijn aan het farmacodynamisch profiel van een dopamine-agonist, waaronder misselijkheid, overgeven, hyperkinesie, hallucinaties, agitatie en hypotensie. Er is geen algemeen geaccepteerd antidotum voor overdosering met een dopamine-agonist. Wanneer zich verschijnselen van stimulatie van het centraal zenuwstelsel voordoen, kan een neurolepticum geïndiceerd zijn. Voor behandeling van een overdosis kunnen algemene ondersteunende maatregelen nodig zijn, alsmede het leegpompen van de maag, intraveneuze toediening van vloeistof, toediening van actieve kool en monitoring van het electrocardiogram.

### **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

#### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

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

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

Bij vrijwilligers werd een dosisafhankelijke afname in prolactine gevonden. Bij een klinisch onderzoek met gezonde vrijwilligers, waarbij SIFROL-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.

Pramipexol verlicht de verschijnselen en symptomen van de ziekte van Parkinson. Bij placebogecontroleerde klinische onderzoeken zijn circa 1800 patiënten met stadium I-V van de ziekte van Parkinson (volgens Hoehn & Yahr) behandeld met pramipexol. Van deze patiënten waren er ongeveer 1000 die in een verder gevorderd stadium van de ziekte verkeerden, 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 de uitgangbehandeling met pramipexol het optreden van bewegingsstoornissen significant uit en verminderde deze behandeling het voorkomen van bewegingsstoornissen in vergelijking met de uitgangbehandeling 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.

De veiligheid en effectiviteit van SIFROL-tabletten met verlengde afgifte bij de behandeling van de ziekte van Parkinson is beoordeeld in een multinational geneesmiddelontwikkelingsprogramma dat bestond uit drie gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken. Twee onderzoeken werden uitgevoerd met patiënten met een vroeg stadium van de ziekte van Parkinson en één onderzoek vond plaats met patiënten met een gevorderd stadium van de ziekte van Parkinson.

In een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek waaraan in totaal 539 patiënten met een vroeg stadium van de ziekte van Parkinson deelnamen werd na 18 weken behandeling de superioriteit van SIFROL-tabletten met verlengde afgifte aangetoond met betrekking tot zowel de primaire (UPDRS II- en UPDRS III-score) als de belangrijkste secundaire (percentage CGI-I- en PGI-I-responders) eindpunten voor de werkzaamheid. Bij patiënten die 33 weken werden behandeld werd aangetoond dat de werkzaamheid bleef aanhouden. SIFROL-tabletten met verlengde afgifte waren niet-inferieur aan pramipexoltabletten met directe afgifte; dit werd vastgesteld aan de hand van de UPDRS II- en UPDRS III-score in week 33.

In een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek waaraan in totaal 517 patiënten met een gevorderd stadium van de ziekte van Parkinson deelnamen die gelijktijdig met levodopa behandeld werden, werd na 18 weken behandeling de superioriteit van SIFROL-tabletten met verlengde afgifte aangetoond met betrekking tot zowel de primaire (UPDRS I- en UPDRS II-score) als de belangrijkste secundaire ('off'-tijd) eindpunten voor de werkzaamheid.

In een dubbelblind klinisch onderzoek met patiënten met een vroeg stadium van de ziekte van Parkinson werden de werkzaamheid en verdraagbaarheid van een directe overstap van SIFROL-tabletten naar SIFROL-tabletten met verlengde afgifte bij een gelijkblijvende dagelijkse dosering beoordeeld.

Bij 87 van de 103 patiënten die werden overgezet op SIFROL-tabletten met verlengde afgifte bleef de werkzaamheid behouden. Van deze 87 patiënten werd de dosering bij 82,8% niet aangepast, bij 13,8% verhoogd en bij 3,4% verlaagd.

Van de 16 patiënten die niet voldeden aan het criterium van het behouden van de werkzaamheid met betrekking tot de UPDRS II- en UPDRS III-score, was de verandering ten opzichte van de uitgangssituatie bij de helft niet klinisch relevant.

Slechts één van de patiënten die werden overgezet op SIFROL-tabletten met verlengde afgifte kreeg te maken met een geneesmiddelgerelateerde bijwerking die tot terugtrekking leidde.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Pramipexol wordt na orale toediening volledig geabsorbeerd. De absolute biologische beschikbaarheid is hoger dan 90%.

Bij een fase I-onderzoek waarbij pramipexoltabletten met directe en verlengde afgifte werden beoordeeld bij gebruik bij proefpersonen in nuchtere toestand, bleek dat er bij gebruik van dezelfde dagelijkse dosis, wat betreft de minimale en maximale plasmaconcentratie ( $C_{\min}$ ,  $C_{\max}$ ) en de blootstelling (AUC) geen verschil bestond tussen eenmaal daags gebruik van SIFROL-tabletten met verlengde afgifte en driemaal daags gebruik van SIFROL-tabletten.

Bij eenmaal daagse toediening van SIFROL-tabletten met verlengde afgifte komen er in 24 uur minder schommelingen voor in de plasmaconcentratie van pramipexol dan bij driemaal daagse toediening van pramipexoltabletten met directe afgifte.

De maximale plasmaconcentratie wordt ongeveer 6 uur na toediening van eenmaal daags in te nemen SIFROL-tabletten met verlengde afgifte bereikt. Met betrekking tot de blootstelling wordt de steady-stateconcentratie na maximaal 5 dagen aanhoudend gebruik van het geneesmiddel bereikt.

Toediening met voedsel heeft doorgaans geen invloed op de biologische beschikbaarheid van pramipexol. Het nuttigen van een vetrijke maaltijd induceerde een stijging van de maximale concentratie ( $C_{max}$ ) van circa 24% optredend na toediening van een enkelvoudige dosis en van circa 20% na toediening van meervoudige doses en een vertraging van ongeveer 2 uur van het moment waarop de maximale concentratie wordt bereikt bij gezonde vrijwilligers. De totale blootstelling (AUC) werd niet beïnvloed door gelijktijdige inname van voedsel. De toename van  $C_{max}$  wordt niet als klinisch relevant beschouwd. Bij de fase III-onderzoeken waarin de veiligheid en werkzaamheid van SIFROL-tabletten met verlengde afgifte werden aangetoond, hoefden de patiënten bij het innemen van de onderzoeksmedicatie geen rekening te houden met de inname van voedsel.

Hoewel het lichaamsgewicht geen invloed heeft op de AUC, bleek het wel van invloed te zijn op het verdelingsvolume en dus ook op de maximale concentratie ( $C_{max}$ ). Een afname van het lichaamsgewicht met 30 kg leidt tot een stijging van de  $C_{max}$  van 45%. Bij fase III-onderzoeken met patiënten met de ziekte van Parkinson werd echter geen klinisch belangrijke invloed gevonden van het lichaamsgewicht op het therapeutische effect en de verdraagbaarheid van SIFROL-tabletten met verlengde afgifte.

Pramipexol vertoont lineaire kinetiek en een geringe interindividuele variatie in plasmaspiegels. 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).

Pramipexol wordt bij de mens slechts in geringe mate gemetaboliseerd.

Renale klaring van onveranderd pramipexol is de belangrijkste uitscheidingsroute. Ongeveer 90% van een radioactief gelabelde ( $^{14}C$ -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 tot gevolg had die waarschijnlijk het gevolg zijn van een overdreven farmacodynamisch effect van het middel, voornamelijk in het centrale zenuwstelsel en in 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.

Het potentiële effect van pramipexol op de voorplanting is onderzocht bij ratten en konijnen. Pramipexol was niet teratogeen bij ratten en konijnen, maar was embryotoxisch bij de rat bij doses die toxisch zijn voor de moeder. Vanwege de selectie van de soorten proefdieren en het beperkte aantal parameters dat is onderzocht, zijn de nadelige effecten van pramipexol op de zwangerschap en op de mannelijke vruchtbaarheid niet volledig opgehelderd.

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-remmende effect van pramipexol. Deze bevinding is niet klinisch relevant voor de mens. In dezelfde studie werd gevonden dat pramipexol in doses van 2 mg/kg (zout) en hoger gepaard ging met retinale degeneratie bij albinoratten. Deze laatste bevinding is niet waargenomen bij gepigmenteerde ratten en ook niet in een studie van 2 jaar naar carcinogeniteit bij albinomuizen en of bij enige andere diersoort waarmee onderzoek is gedaan.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Hypromellose 2208  
Maïszetmeel  
Carbomeer 941  
Colloïdaal watervrij silica  
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 vocht.  
Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

OPA/aluminium/PVC-aluminium blisterverpakking.  
Elke blisterverpakking bevat 10 tabletten met verlengde afgifte.  
Doosjes met 1, 3 of 10 blisterverpakkingen (10, 30 of 100 tabletten met verlengde afgifte).

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**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Duitsland

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

EU/1/97/050/016-018

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 oktober 1997  
Datum van meest recente hernieuwing van de vergunning: 14 oktober 2007

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

8 oktober 2009

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

SIFROL 1,05 mg, tabletten met verlengde afgifte

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 1,5 mg pramipexoldihydrochloride-monohydraat, wat overeenkomt met 1,05 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 een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte.

De tabletten zijn wit tot gebroken wit, ovaal van vorm, hebben een schuine rand en zijn voorzien van een code (op één kant staat de code P3 en op de andere kant staat het bedrijfslogo van Boehringer Ingelheim).

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

SIFROL is bestemd voor de behandeling van de verschijnselen en symptomen van de 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).

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

SIFROL-tabletten met verlengde afgifte zijn een formulering van pramipexol die eenmaal daags oraal moet worden ingenomen. De tabletten moeten in hun geheel, samen met water, worden doorgeslikt en mogen niet gekauwd, gebroken of verpulverd worden. De tabletten mogen zowel met als zonder voedsel worden ingenomen. De inname moet elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip plaatsvinden.

#### Aanvangsbehandeling

Doseringen dienen stapsgewijs te worden opgebouwd, te beginnen met een aanvangsdosering van 0,26 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 ongewenste bijwerkingen, dient de dosis te worden getitreerd om een maximaal therapeutisch effect te verkrijgen.

Oplopend doseringsschema van SIFROL-tabletten met verlengde afgifte		
Week	Dagelijkse dosis (mg base)	Dagelijkse dosis (mg zout)
1	0,26	0,375
2	0,52	0,75
3	1,05	1,5

Indien verdere dosisverhoging noodzakelijk is, dient de dagelijkse dosis in wekelijkse intervallen met 0,52 mg base (0,75 mg zout) te worden verhoogd tot een maximale dosis van 3,15 mg base (4,5 mg zout) per dag. Er dient echter te worden opgemerkt dat de incidentie van slaperigheid toeneemt bij doseringen hoger dan 1,05 mg base (1,5 mg zout) per dag (zie rubriek 4.8).

Patiënten die al SIFROL-tabletten gebruiken kunnen direct, zonder aanpassing van de dagelijkse dosis, worden overgezet op SIFROL-tabletten met verlengde afgifte. Nadat de patiënt is overgezet op SIFROL-tabletten met verlengde afgifte, kan de dosis op basis van de therapeutische respons van de patiënt worden aangepast (zie rubriek 5.1).

#### Onderhoudsbehandeling

De individuele dosis pramipexol dient tussen 0,26 mg base (0,375 mg zout) en maximaal 3,15 mg base (4,5 mg zout) per dag te liggen. In belangrijke studies werd tijdens de oplopende dosering effectiviteit aangetoond vanaf een dagelijkse dosis van 1,05 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 1,05 mg base (1,5 mg zout). In het gevorderde stadium van de ziekte van Parkinson kan het gebruik van pramipexoldoses hoger dan 1,05 mg base (1,5 mg zout) per dag van nut zijn bij patiënten bij wie een reductie van de hoeveelheid levodopa wordt beoogd. Aangeraden wordt om zowel tijdens de dosisverhoging als tijdens de onderhoudsbehandeling met SIFROL de dosis levodopa te verlagen, afhankelijk van de reactie van de individuele patiënt.

#### Staken van de behandeling

Plotseling stoppen van een dopaminerge behandeling kan leiden tot de ontwikkeling van een maligne neuroleptisch syndroom. Daarom dient pramipexol te worden afgebouwd met een hoeveelheid van 0,52 mg base (0,75 mg zout) per dag totdat de dagelijkse dosis is afgenomen tot 0,52 mg base (0,75 mg zout). Nadien dient de dosis te worden afgebouwd met 0,26 mg base (0,375 mg zout) per dag (zie rubriek 4.4).

#### Dosering bij patiënten met nierinsufficiëntie

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

Bij patiënten met een creatinineklaring van meer dan 50 ml/min is geen reductie van de dagdosering of doseringsfrequentie nodig.

Bij patiënten met een creatinineklaring tussen 30 en 50 ml/min, dient de behandeling te worden begonnen met inname van SIFROL-tabletten met verlengde afgifte van 0,26 mg om de dag. Voorzichtigheid is geboden wanneer na één week de dagelijkse dosering wordt verhoogd, en een dergelijke verhoging moet voorafgegaan worden door een grondige evaluatie van de therapeutische respons en de verdraagbaarheid. Indien verdere dosisverhoging noodzakelijk is, dient de pramipexoldosis in wekelijkse intervallen met 0,26 mg base te worden verhoogd tot een maximale pramipexoldosis van 1,57 mg base (2,25 mg zout) per dag.

Behandeling met SIFROL-tabletten met verlengde afgifte wordt niet aanbevolen bij patiënten met een creatinineklaring van minder dan 30 ml/min, aangezien er voor deze patiëntenpopulatie geen onderzoeksgegevens beschikbaar zijn. Bij deze patiënten moet het gebruik van SIFROL-tabletten overwogen worden.

Als de nierfunctie tijdens de onderhoudsbehandeling verslechtert, dienen de bovenstaande aanbevelingen te worden opgevolgd.

#### Dosering bij patiënten met 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 SIFROL is echter niet onderzocht.

#### Dosering bij kinderen en adolescenten

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

#### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Bij het voorschrijven van SIFROL 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 SIFROL. Wanneer dyskinesie optreedt, dient de dosis levodopa te worden verlaagd.

#### Plotseling opkomen van slaap en slaperigheid

Pramipexol is in verband gebracht met slaperigheid en episodes van een plotselinge slaapaanval, vooral bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Gevallen van een plotselinge slaapaanval gedurende de dagelijkse activiteiten, in sommige gevallen zonder dat men zich er bewust van was, of niet voorafgegaan door waarschuwingssignalen, zijn soms gemeld. Patiënten moeten hierover worden geïnformeerd en worden geadviseerd voorzichtig te zijn tijdens het rijden of het bedienen van machines gedurende de behandeling met SIFROL. 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 SIFROL. 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 rubriek 4.7 en 4.8).

#### Stoornissen in de impulsbeheersing en dwanghandelingen

Pathologisch gokken, toegenomen libido en hyperseksualiteit zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met dopamine-agonisten, waaronder SIFROL, voor de ziekte van Parkinson. Patiënten en (thuis)verzorgers dienen zich er dan ook van bewust te zijn dat andere gedragssymptomen van stoornissen in de impulsbeheersing en dwanghandelingen, zoals eetaanvallen en dwangmatig winkelen, kunnen optreden. Vermindering/geleidelijk afbouwen van de dosis dient overwogen te worden.

#### Patiënten met psychotische afwijkingen

Patiënten met psychotische afwijkingen dienen enkel met dopamine-agonisten te worden behandeld als de mogelijke voordelen de risico's overtreffen. Gelijktijdige toediening van antipsychotische geneesmiddelen en pramipexol moet vermeden worden (zie rubriek 4.5).

#### Controle van de ogen

Aangeraden wordt om regelmatig, of wanneer zich afwijkingen in het zicht voordoen, de ogen te controleren.

### Ernstige cardiovasculaire aandoeningen

Voorzichtigheid is geboden bij ernstige cardiovasculaire aandoeningen. Aangeraden wordt om, vooral in het begin van de behandeling, de bloeddruk te controleren, vanwege het algemene risico op posturale hypotensie die in verband wordt gebracht met dopaminerge therapie.

### Maligne neuroleptisch syndroom

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

## **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 interactie met anticholinergica. Er is geen farmacokinetische interactie met selegiline en levodopa.

### Remmers/competitieve stoffen van het actieve renale eliminatiesysteem

Bij gelijktijdige toediening van cimetidine nam de renale klaring van pramipexol met ongeveer 34% af. Dit werd waarschijnlijk veroorzaakt 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 en mexiletine, kunnen dus interfereren met pramipexol, waardoor een verminderde klaring van één of beide geneesmiddelen ontstaat. Reductie van de dosis pramipexol dient te worden overwogen wanneer deze geneesmiddelen samen met SIFROL worden gegeven.

### Combinatie met levodopa

Als SIFROL in combinatie met levodopa wordt gegeven, wordt geadviseerd om tijdens het verhogen van de dosis SIFROL 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 rubriek 4.4, 4.7 en 4.8).

### Antipsychotische geneesmiddelen

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

## **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

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). SIFROL dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk, dat wil zeggen indien de mogelijke voordelen opwegen tegen de mogelijke nadelen voor de foetus.

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 SIFROL niet tijdens het geven van borstvoeding te worden gebruikt. Wanneer het gebruik echter noodzakelijk is, dient de borstvoeding te worden gestaakt.

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

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

Hallucinaties en slaperigheid kunnen voorkomen.

Patiënten die met SIFROL 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**

##### Verwachte bijwerkingen

De volgende bijwerkingen worden verwacht bij het gebruik van SIFROL: abnormale dromen, geheugenverlies, gedragsymptomen van stoornissen in de impulsbeheersing en dwanghandelingen als eetaanvallen, dwangmatig winkelen, hyperseksualiteit en pathologisch gokken; verwardheid, obstipatie, waanvoorstellingen, duizeligheid, dyskinesie, dyspneu, vermoeidheid, hallucinaties, hoofdpijn, hyperkinesie, hyperfagie, hypotensie, slapeloosheid, libidostoornissen, misselijkheid, paranoia, perifeer oedeem, pneumonie, jeuk, uitslag en andere overgevoeligheden; rusteloosheid, slaperigheid, plotseling opkomen van slaap, syncope, visuele stoornissen waaronder wazig zien en verminderde visuele scherpte, overgeven, gewichtsafname, gewichtstoename.

Gebaseerd op de analyse van gepoolde placebogecontroleerde onderzoeken, waarbij in totaal 1.778 patiënten met de ziekte van Parkinson behandeld werden met pramipexol en 1.297 patiënten placebo kregen, werden voor beide groepen frequent bijwerkingen gerapporteerd. 67% van de patiënten uit de groep die pramipexol kreeg en 54% van de patiënten uit de placebogroep meldden ten minste één bijwerking.

De in de onderstaande tabel vermelde bijwerkingen zijn de bijwerkingen die optraden bij minstens 0,1% van de met pramipexol behandelde patiënten en significant vaker gemeld werden bij patiënten uit de pramipexolgroep dan bij patiënten uit de placebogroep, of die gezien werden als klinisch relevante bijwerking. De meerderheid van de veelvoorkomende bijwerkingen was mild tot matig, trad in het begin van de therapie op en verdween meestal bij voortzetting van de behandeling.

Per systeem/orgaanklasse worden bijwerkingen weergegeven naar frequentie (aantal patiënten dat naar verwachting de reactie doormaakt), volgens onderstaande indeling: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Soms	pneumonie
Psychische stoornissen	
Vaak	abnormale dromen, gedragsymptomen van stoornissen in de impulsbeheersing en dwanghandelingen; verwardheid, hallucinaties, slapeloosheid, rusteloosheid
Soms	dwangmatig winkelen, waanvoorstellingen, hyperseksualiteit, libidostoornis, paranoia, pathologisch gokken
Niet bekend	eetaanvallen, hyperfagie
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak	duizeligheid, dyskinesie, slaperigheid
Vaak	geheugenverlies, hoofdpijn
Soms	hyperkinesie, plotseling opkomen van slaap, syncope
Oogaandoeningen	
Vaak	visuele stoornissen inclusief wazig zien en verminderde visuele scherpte
Bloedvataandoeningen	
Zeer vaak	hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Soms	dyspneu
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Zeer vaak	misselijkheid
Vaak	obstipatie, overgeven
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Soms	overgevoeligheid, jeuk, uitslag
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak	vermoeidheid, perifeer oedeem
Onderzoeken	
Vaak	gewichtsafname
Soms	gewichtstoename

De meest voorkomende ( $\geq 5\%$ ) bijwerkingen bij patiënten met de ziekte van Parkinson die vaker werden gemeld bij behandeling met pramipexol dan bij gebruik van placebo waren misselijkheid, dyskinesie, hypotensie, duizeligheid, slaperigheid, slapeloosheid, obstipatie, hallucinatie, hoofdpijn en vermoeidheid. De incidentie van slaperigheid neemt toe bij pramipexoldoseringen van meer dan 1,5 mg zout 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.

#### Slaperigheid

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

#### Libidostoornissen

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

#### Stoornissen in de impulsbeheersing en dwanghandelingen

Van patiënten behandeld met dopamine-agonisten voor de ziekte van Parkinson, waaronder SIFROL, vooral bij hoge doseringen, is gemeld dat ze tekenen van pathologisch gokken, toegenomen libido en hyperseksualiteit vertonen. Over het algemeen was dit reversibel na verlaging van de dosis of beëindiging van de behandeling. Zie ook rubriek 4.4.

In een cross-sectionele, retrospectieve screening en case-controlonderzoek onder 3090 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 voorgaande zes maanden. Waarneembare uitingen bestonden uit pathologisch gokken, dwangmatig winkelen, eetaanvallen en dwangmatig seksueel gedrag (hyperseksualiteit). Mogelijke onafhankelijke risicofactoren voor stoornissen in de impulsbeheersing zijn dopaminerge behandelingen en hogere doses van dopaminerge behandeling, jongere leeftijd ( $\leq 65$  jaar), niet getrouwd zijn en zelf gemelde familiegeschiedenis van gokgedrag.

#### **4.9 Overdosering**

Er is geen klinische ervaring met hoge overdosering. De verwachte bijwerkingen zijn bijwerkingen die gerelateerd zijn aan het farmacodynamisch profiel van een dopamine-agonist, waaronder misselijkheid, overgeven, hyperkinesie, hallucinaties, agitatie en hypotensie. Er is geen algemeen geaccepteerd antidotum voor overdosering met een dopamine-agonist. Wanneer zich verschijnselen van stimulatie van het centraal zenuwstelsel voordoen, kan een neurolepticum geïndiceerd zijn. Voor behandeling van een overdosis kunnen algemene ondersteunende maatregelen nodig zijn, alsmede het leegpompen van de maag, intraveneuze toediening van vloeistof, toediening van actieve kool en monitoring van het electrocardiogram.

### **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

#### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

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

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

Bij vrijwilligers werd een dosisafhankelijke afname in prolactine gevonden. Bij een klinisch onderzoek met gezonde vrijwilligers, waarbij SIFROL-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.

Pramipexol verlicht de verschijnselen en symptomen van de ziekte van Parkinson. Bij placebogecontroleerde klinische onderzoeken zijn circa 1800 patiënten met stadium I-V van de ziekte van Parkinson (volgens Hoehn & Yahr) behandeld met pramipexol. Van deze patiënten waren er ongeveer 1000 die in een verder gevorderd stadium van de ziekte verkeerden, 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 de uitgangbehandeling met pramipexol het optreden van bewegingsstoornissen significant uit en verminderde deze behandeling het voorkomen van bewegingsstoornissen in vergelijking met de uitgangbehandeling 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.

De veiligheid en effectiviteit van SIFROL-tabletten met verlengde afgifte bij de behandeling van de ziekte van Parkinson is beoordeeld in een multinationalaal geneesmiddelontwikkelingsprogramma dat bestond uit drie gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken. Twee onderzoeken werden uitgevoerd met patiënten met een vroeg stadium van de ziekte van Parkinson en één onderzoek vond plaats met patiënten met een gevorderd stadium van de ziekte van Parkinson.

In een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek waaraan in totaal 539 patiënten met een vroeg stadium van de ziekte van Parkinson deelnamen werd na 18 weken behandeling de superioriteit van SIFROL-tabletten met verlengde afgifte aangetoond met betrekking tot zowel de primaire (UPDRS II- en UPDRS III-score) als de belangrijkste secundaire (percentage CGI-I- en PGI-I-responders) eindpunten voor de werkzaamheid. Bij patiënten die 33 weken werden behandeld werd aangetoond dat de werkzaamheid bleef aanhouden. SIFROL-tabletten met verlengde afgifte waren niet-inferieur aan pramipexoltabletten met directe afgifte; dit werd vastgesteld aan de hand van de UPDRS II- en UPDRS III-score in week 33.

In een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek waaraan in totaal 517 patiënten met een gevorderd stadium van de ziekte van Parkinson deelnamen die gelijktijdig met levodopa behandeld werden, werd na 18 weken behandeling de superioriteit van SIFROL-tabletten met verlengde afgifte aangetoond met betrekking tot zowel de primaire (UPDRS I- en UPDRS II-score) als de belangrijkste secundaire ('off'-tijd) eindpunten voor de werkzaamheid.

In een dubbelblind klinisch onderzoek met patiënten met een vroeg stadium van de ziekte van Parkinson werden de werkzaamheid en verdraagbaarheid van een directe overstap van SIFROL-tabletten naar SIFROL-tabletten met verlengde afgifte bij een gelijkblijvende dagelijkse dosering beoordeeld.

Bij 87 van de 103 patiënten die werden overgezet op SIFROL-tabletten met verlengde afgifte bleef de werkzaamheid behouden. Van deze 87 patiënten werd de dosering bij 82,8% niet aangepast, bij 13,8% verhoogd en bij 3,4% verlaagd.

Van de 16 patiënten die niet voldeden aan het criterium van het behouden van de werkzaamheid met betrekking tot de UPDRS II- en UPDRS III-score, was de verandering ten opzichte van de uitgangssituatie bij de helft niet klinisch relevant.

Slechts één van de patiënten die werden overgezet op SIFROL-tabletten met verlengde afgifte kreeg te maken met een geneesmiddelgerelateerde bijwerking die tot terugtrekking leidde.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Pramipexol wordt na orale toediening volledig geabsorbeerd. De absolute biologische beschikbaarheid is hoger dan 90%.

Bij een fase I-onderzoek waarbij pramipexoltabletten met directe en verlengde afgifte werden beoordeeld bij gebruik bij proefpersonen in nuchtere toestand, bleek dat er bij gebruik van dezelfde dagelijkse dosis, wat betreft de minimale en maximale plasmaconcentratie ( $C_{\min}$ ,  $C_{\max}$ ) en de blootstelling (AUC) geen verschil bestond tussen eenmaal daags gebruik van SIFROL-tabletten met verlengde afgifte en driemaal daags gebruik van SIFROL-tabletten.

Bij eenmaal daagse toediening van SIFROL-tabletten met verlengde afgifte komen er in 24 uur minder schommelingen voor in de plasmaconcentratie van pramipexol dan bij driemaal daagse toediening van pramipexoltabletten met directe afgifte.

De maximale plasmaconcentratie wordt ongeveer 6 uur na toediening van eenmaal daags in te nemen SIFROL-tabletten met verlengde afgifte bereikt. Met betrekking tot de blootstelling wordt de steady-stateconcentratie na maximaal 5 dagen aanhoudend gebruik van het geneesmiddel bereikt.

Toediening met voedsel heeft doorgaans geen invloed op de biologische beschikbaarheid van pramipexol. Het nuttigen van een vetrijke maaltijd induceerde een stijging van de maximale concentratie ( $C_{max}$ ) van circa 24% optredend na toediening van een enkelvoudige dosis en van circa 20% na toediening van meervoudige doses en een vertraging van ongeveer 2 uur van het moment waarop de maximale concentratie wordt bereikt bij gezonde vrijwilligers. De totale blootstelling (AUC) werd niet beïnvloed door gelijktijdige inname van voedsel. De toename van  $C_{max}$  wordt niet als klinisch relevant beschouwd. Bij de fase III-onderzoeken waarin de veiligheid en werkzaamheid van SIFROL-tabletten met verlengde afgifte werden aangetoond, hoefden de patiënten bij het innemen van de onderzoeksmedicatie geen rekening te houden met de inname van voedsel.

Hoewel het lichaamsgewicht geen invloed heeft op de AUC, bleek het wel van invloed te zijn op het verdelingsvolume en dus ook op de maximale concentratie ( $C_{max}$ ). Een afname van het lichaamsgewicht met 30 kg leidt tot een stijging van de  $C_{max}$  van 45%. Bij fase III-onderzoeken met patiënten met de ziekte van Parkinson werd echter geen klinisch belangrijke invloed gevonden van het lichaamsgewicht op het therapeutische effect en de verdraagbaarheid van SIFROL-tabletten met verlengde afgifte.

Pramipexol vertoont lineaire kinetiek en een geringe interindividuele variatie in plasmaspiegels. 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).

Pramipexol wordt bij de mens slechts in geringe mate gemetaboliseerd.

Renale klaring van onveranderd pramipexol is de belangrijkste uitscheidingsroute. Ongeveer 90% van een radioactief gelabelde ( $^{14}C$ -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 tot gevolg had die waarschijnlijk het gevolg zijn van een overdreven farmacodynamisch effect van het middel, voornamelijk in het centrale zenuwstelsel en in 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.

Het potentiële effect van pramipexol op de voorplanting is onderzocht bij ratten en konijnen. Pramipexol was niet teratogeen bij ratten en konijnen, maar was embryotoxisch bij de rat bij doses die toxisch zijn voor de moeder. Vanwege de selectie van de soorten proefdieren en het beperkte aantal parameters dat is onderzocht, zijn de nadelige effecten van pramipexol op de zwangerschap en op de mannelijke vruchtbaarheid niet volledig opgehelderd.

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-remmende effect van pramipexol. Deze bevinding is niet klinisch relevant voor de mens. In dezelfde studie werd gevonden dat pramipexol in doses van 2 mg/kg (zout) en hoger gepaard ging met retinale degeneratie bij albinoratten. Deze laatste bevinding is niet waargenomen bij gepigmenteerde ratten en ook niet in een studie van 2 jaar naar carcinogeniteit bij albinomuizen of bij enige andere diersoort waarmee onderzoek is gedaan.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Hypromellose 2208  
Maïszetmeel  
Carbomeer 941  
Colloïdaal watervrij silica  
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 vocht.  
Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

OPA/aluminium/PVC-aluminium blisterverpakking.  
Elke blisterverpakking bevat 10 tabletten met verlengde afgifte.  
Doosjes met 1, 3 of 10 blisterverpakkingen (10, 30 of 100 tabletten met verlengde afgifte).

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**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Duitsland

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

EU/1/97/050/019-021

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 oktober 1997  
Datum van meest recente hernieuwing van de vergunning: 14 oktober 2007

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

8 oktober 2009

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

SIFROL 2,1 mg, tabletten met verlengde afgifte

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 3 mg pramipexoldihydrochloride-monohydraat, wat overeenkomt met 2,1 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 een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte.

De tabletten zijn wit tot gebroken wit, ovaal van vorm, hebben een schuine rand en zijn voorzien van een code (op één kant staat de code P4 en op de andere kant staat het bedrijfslogo van Boehringer Ingelheim).

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

SIFROL is bestemd voor de behandeling van de verschijnselen en symptomen van de 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).

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

SIFROL-tabletten met verlengde afgifte zijn een formulering van pramipexol die eenmaal daags oraal moet worden ingenomen. De tabletten moeten in hun geheel, samen met water, worden doorgeslikt en mogen niet gekauwd, gebroken of verpulverd worden. De tabletten mogen zowel met als zonder voedsel worden ingenomen. De inname moet elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip plaatsvinden.

#### Aanvangsbehandeling

Doseringen dienen stapsgewijs te worden opgebouwd, te beginnen met een aanvangsdosering van 0,26 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 ongewenste bijwerkingen, dient de dosis te worden getitreerd om een maximaal therapeutisch effect te verkrijgen.

Oplopend doseringsschema van SIFROL-tabletten met verlengde afgifte		
Week	Dagelijkse dosis (mg base)	Dagelijkse dosis (mg zout)
1	0,26	0,375
2	0,52	0,75
3	1,05	1,5

Indien verdere dosisverhoging noodzakelijk is, dient de dagelijkse dosis in wekelijkse intervallen met 0,52 mg base (0,75 mg zout) te worden verhoogd tot een maximale dosis van 3,15 mg base (4,5 mg zout) per dag. Er dient echter te worden opgemerkt dat de incidentie van slaperigheid toeneemt bij doseringen hoger dan 1,05 mg base (1,5 mg zout) per dag (zie rubriek 4.8).

Patiënten die al SIFROL-tabletten gebruiken kunnen direct, zonder aanpassing van de dagelijkse dosis, worden overgezet op SIFROL-tabletten met verlengde afgifte. Nadat de patiënt is overgezet op SIFROL-tabletten met verlengde afgifte, kan de dosis op basis van de therapeutische respons van de patiënt worden aangepast (zie rubriek 5.1).

#### Onderhoudsbehandeling

De individuele dosis pramipexol dient tussen 0,26 mg base (0,375 mg zout) en maximaal 3,15 mg base (4,5 mg zout) per dag te liggen. In belangrijke studies werd tijdens de oplopende dosering effectiviteit aangetoond vanaf een dagelijkse dosis van 1,05 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 1,05 mg base (1,5 mg zout). In het gevorderde stadium van de ziekte van Parkinson kan het gebruik van pramipexoldoses hoger dan 1,05 mg base (1,5 mg zout) per dag van nut zijn bij patiënten bij wie een reductie van de hoeveelheid levodopa wordt beoogd. Aangeraden wordt om zowel tijdens de dosisverhoging als tijdens de onderhoudsbehandeling met SIFROL de dosis levodopa te verlagen, afhankelijk van de reactie van de individuele patiënt.

#### Staken van de behandeling

Plotseling stoppen van een dopaminerge behandeling kan leiden tot de ontwikkeling van een maligne neuroleptisch syndroom. Daarom dient pramipexol te worden afgebouwd met een hoeveelheid van 0,52 mg base (0,75 mg zout) per dag totdat de dagelijkse dosis is afgenomen tot 0,52 mg base (0,75 mg zout). Nadien dient de dosis te worden afgebouwd met 0,26 mg base (0,375 mg zout) per dag (zie rubriek 4.4).

#### Dosering bij patiënten met nierinsufficiëntie

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

Bij patiënten met een creatinineklaring van meer dan 50 ml/min is geen reductie van de dagdosering of doseringsfrequentie nodig.

Bij patiënten met een creatinineklaring tussen 30 en 50 ml/min, dient de behandeling te worden begonnen met inname van SIFROL-tabletten met verlengde afgifte van 0,26 mg om de dag. Voorzichtigheid is geboden wanneer na één week de dagelijkse dosering wordt verhoogd, en een dergelijke verhoging moet voorafgegaan worden door een grondige evaluatie van de therapeutische respons en de verdraagbaarheid. Indien verdere dosisverhoging noodzakelijk is, dient de pramipexoldosis in wekelijkse intervallen met 0,26 mg base te worden verhoogd tot een maximale pramipexoldosis van 1,57 mg base (2,25 mg zout) per dag.

Behandeling met SIFROL-tabletten met verlengde afgifte wordt niet aanbevolen bij patiënten met een creatinineklaring van minder dan 30 ml/min, aangezien er voor deze patiëntenpopulatie geen onderzoeksgegevens beschikbaar zijn. Bij deze patiënten moet het gebruik van SIFROL-tabletten overwogen worden.

Als de nierfunctie tijdens de onderhoudsbehandeling verslechtert, dienen de bovenstaande aanbevelingen te worden opgevolgd.

#### Dosering bij patiënten met 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 SIFROL is echter niet onderzocht.

#### Dosering bij kinderen en adolescenten

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

#### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Bij het voorschrijven van SIFROL 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 SIFROL. Wanneer dyskinesie optreedt, dient de dosis levodopa te worden verlaagd.

#### Plotseling opkomen van slaap en slaperigheid

Pramipexol is in verband gebracht met slaperigheid en episodes van een plotselinge slaapaanval, vooral bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Gevallen van een plotselinge slaapaanval gedurende de dagelijkse activiteiten, in sommige gevallen zonder dat men zich er bewust van was, of niet voorafgegaan door waarschuwingssignalen, zijn soms gemeld. Patiënten moeten hierover worden geïnformeerd en worden geadviseerd voorzichtig te zijn tijdens het rijden of het bedienen van machines gedurende de behandeling met SIFROL. 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 SIFROL. 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 rubriek 4.7 en 4.8).

#### Stoornissen in de impulsbeheersing en dwanghandelingen

Pathologisch gokken, toegenomen libido en hyperseksualiteit zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met dopamine-agonisten, waaronder SIFROL, voor de ziekte van Parkinson. Patiënten en (thuis)verzorgers dienen zich er dan ook van bewust te zijn dat andere gedragssymptomen van stoornissen in de impulsbeheersing en dwanghandelingen, zoals eetaanvallen en dwangmatig winkelen, kunnen optreden. Vermindering/geleidelijk afbouwen van de dosis dient overwogen te worden.

#### Patiënten met psychotische afwijkingen

Patiënten met psychotische afwijkingen dienen enkel met dopamine-agonisten te worden behandeld als de mogelijke voordelen de risico's overtreffen. Gelijktijdige toediening van antipsychotische geneesmiddelen en pramipexol moet vermeden worden (zie rubriek 4.5).

#### Controle van de ogen

Aangeraden wordt om regelmatig, of wanneer zich afwijkingen in het zicht voordoen, de ogen te controleren.

### Ernstige cardiovasculaire aandoeningen

Voorzichtigheid is geboden bij ernstige cardiovasculaire aandoeningen. Aangeraden wordt om, vooral in het begin van de behandeling, de bloeddruk te controleren, vanwege het algemene risico op posturale hypotensie die in verband wordt gebracht met dopaminerge therapie.

### Maligne neuroleptisch syndroom

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

## **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 interactie met anticholinergica. Er is geen farmacokinetische interactie met selegiline en levodopa.

### Remmers/competitieve stoffen van het actieve renale eliminatiesysteem

Bij gelijktijdige toediening van cimetidine nam de renale klaring van pramipexol met ongeveer 34% af. Dit werd waarschijnlijk veroorzaakt 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 en mexiletine, kunnen dus interfereren met pramipexol, waardoor een verminderde klaring van één of beide geneesmiddelen ontstaat. Reductie van de dosis pramipexol dient te worden overwogen wanneer deze geneesmiddelen samen met SIFROL worden gegeven.

### Combinatie met levodopa

Als SIFROL in combinatie met levodopa wordt gegeven, wordt geadviseerd om tijdens het verhogen van de dosis SIFROL 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 rubriek 4.4, 4.7 en 4.8).

### Antipsychotische geneesmiddelen

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

## **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

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). SIFROL dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk, dat wil zeggen indien de mogelijke voordelen opwegen tegen de mogelijke nadelen voor de foetus.

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 SIFROL niet tijdens het geven van borstvoeding te worden gebruikt. Wanneer het gebruik echter noodzakelijk is, dient de borstvoeding te worden gestaakt.

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

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

Hallucinaties en slaperigheid kunnen voorkomen.

Patiënten die met SIFROL 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

##### Verwachte bijwerkingen

De volgende bijwerkingen worden verwacht bij het gebruik van SIFROL: abnormale dromen, geheugenverlies, gedragsymptomen van stoornissen in de impulsbeheersing en dwanghandelingen als eetaanvallen, dwangmatig winkelen, hyperseksualiteit en pathologisch gokken; verwardheid, obstipatie, waanvoorstellingen, duizeligheid, dyskinesie, dyspneu, vermoeidheid, hallucinaties, hoofdpijn, hyperkinesie, hyperfagie, hypotensie, slapeloosheid, libidostoornissen, misselijkheid, paranoia, perifeer oedeem, pneumonie, jeuk, uitslag en andere overgevoeligheden; rusteloosheid, slaperigheid, plotseling opkomen van slaap, syncope, visuele stoornissen waaronder wazig zien en verminderde visuele scherpte, overgeven, gewichtsafname, gewichtstoename.

Gebaseerd op de analyse van gepoolde placebogecontroleerde onderzoeken, waarbij in totaal 1.778 patiënten met de ziekte van Parkinson behandeld werden met pramipexol en 1.297 patiënten placebo kregen, werden voor beide groepen frequent bijwerkingen gerapporteerd. 67% van de patiënten uit de groep die pramipexol kreeg en 54% van de patiënten uit de placebogroep meldden ten minste één bijwerking.

De in de onderstaande tabel vermelde bijwerkingen zijn de bijwerkingen die optraden bij minstens 0,1% van de met pramipexol behandelde patiënten en significant vaker gemeld werden bij patiënten uit de pramipexolgroep dan bij patiënten uit de placebogroep, of die gezien werden als klinisch relevante bijwerking. De meerderheid van de veelvoorkomende bijwerkingen was mild tot matig, trad in het begin van de therapie op en verdween meestal bij voortzetting van de behandeling.

Per systeem/orgaanklasse worden bijwerkingen weergegeven naar frequentie (aantal patiënten dat naar verwachting de reactie doormaakt), volgens onderstaande indeling: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Soms	pneumonie
Psychische stoornissen	
Vaak	abnormale dromen, gedragsymptomen van stoornissen in de impulsbeheersing en dwanghandelingen; verwardheid, hallucinaties, slapeloosheid, rusteloosheid
Soms	dwangmatig winkelen, waanvoorstellingen, hyperseksualiteit, libidostoornis, paranoia, pathologisch gokken
Niet bekend	eetaanvallen, hyperfagie
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak	duizeligheid, dyskinesie, slaperigheid
Vaak	geheugenverlies, hoofdpijn
Soms	hyperkinesie, plotseling opkomen van slaap, syncope
Oogaandoeningen	
Vaak	visuele stoornissen inclusief wazig zien en verminderde visuele scherpte
Bloedvataandoeningen	
Zeer vaak	hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Soms	dyspneu
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Zeer vaak	misselijkheid
Vaak	obstipatie, overgeven
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Soms	overgevoeligheid, jeuk, uitslag
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak	vermoeidheid, perifeer oedeem
Onderzoeken	
Vaak	gewichtsafname
Soms	gewichtstoename

De meest voorkomende ( $\geq 5\%$ ) bijwerkingen bij patiënten met de ziekte van Parkinson die vaker werden gemeld bij behandeling met pramipexol dan bij gebruik van placebo waren misselijkheid, dyskinesie, hypotensie, duizeligheid, slaperigheid, slapeloosheid, obstipatie, hallucinatie, hoofdpijn en vermoeidheid. De incidentie van slaperigheid neemt toe bij pramipexoldoseringen van meer dan 1,5 mg zout 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.

#### Slaperigheid

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

#### Libidostoornissen

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

#### Stoornissen in de impulsbeheersing en dwanghandelingen

Van patiënten behandeld met dopamine-agonisten voor de ziekte van Parkinson, waaronder SIFROL, vooral bij hoge doseringen, is gemeld dat ze tekenen van pathologisch gokken, toegenomen libido en hyperseksualiteit vertonen. Over het algemeen was dit reversibel na verlaging van de dosis of beëindiging van de behandeling. Zie ook rubriek 4.4.

In een cross-sectionele, retrospectieve screening en case-controlonderzoek onder 3090 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 voorgaande zes maanden. Waarneembare uitingen bestonden uit pathologisch gokken, dwangmatig winkelen, eetaanvallen en dwangmatig seksueel gedrag (hyperseksualiteit). Mogelijke onafhankelijke risicofactoren voor stoornissen in de impulsbeheersing zijn dopaminerge behandelingen en hogere doses van dopaminerge behandeling, jongere leeftijd ( $\leq 65$  jaar), niet getrouwd zijn en zelf gemelde familiegeschiedenis van gokgedrag.

#### **4.9 Overdosering**

Er is geen klinische ervaring met hoge overdosering. De verwachte bijwerkingen zijn bijwerkingen die gerelateerd zijn aan het farmacodynamisch profiel van een dopamine-agonist, waaronder misselijkheid, overgeven, hyperkinesie, hallucinaties, agitatie en hypotensie. Er is geen algemeen geaccepteerd antidotum voor overdosering met een dopamine-agonist. Wanneer zich verschijnselen van stimulatie van het centraal zenuwstelsel voordoen, kan een neurolepticum geïndiceerd zijn. Voor behandeling van een overdosis kunnen algemene ondersteunende maatregelen nodig zijn, alsmede het leegpompen van de maag, intraveneuze toediening van vloeistof, toediening van actieve kool en monitoring van het electrocardiogram.

### **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

#### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

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

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

Bij vrijwilligers werd een dosisafhankelijke afname in prolactine gevonden. Bij een klinisch onderzoek met gezonde vrijwilligers, waarbij SIFROL-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.

Pramipexol verlicht de verschijnselen en symptomen van de 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 1000 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 de uitgangbehandeling met pramipexol het optreden van bewegingsstoornissen significant uit en verminderde deze behandeling het voorkomen van bewegingsstoornissen in vergelijking met de uitgangbehandeling 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.

De veiligheid en effectiviteit van SIFROL-tabletten met verlengde afgifte bij de behandeling van de ziekte van Parkinson is beoordeeld in een multinationalaal geneesmiddelontwikkelingsprogramma dat bestond uit drie gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken. Twee onderzoeken werden uitgevoerd met patiënten met een vroeg stadium van de ziekte van Parkinson en één onderzoek vond plaats met patiënten met een gevorderd stadium van de ziekte van Parkinson.

In een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek waaraan in totaal 539 patiënten met een vroeg stadium van de ziekte van Parkinson deelnamen werd na 18 weken behandeling de superioriteit van SIFROL-tabletten met verlengde afgifte aangetoond met betrekking tot zowel de primaire (UPDRS II- en UPDRS III-score) als de belangrijkste secundaire (percentage CGI-I- en PGI-I-responders) eindpunten voor de werkzaamheid. Bij patiënten die 33 weken werden behandeld werd aangetoond dat de werkzaamheid bleef aanhouden. SIFROL-tabletten met verlengde afgifte waren niet-inferieur aan pramipexoltabletten met directe afgifte; dit werd vastgesteld aan de hand van de UPDRS II- en UPDRS III-score in week 33.

In een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek waaraan in totaal 517 patiënten met een gevorderd stadium van de ziekte van Parkinson deelnamen die gelijktijdig met levodopa behandeld werden, werd na 18 weken behandeling de superioriteit van SIFROL-tabletten met verlengde afgifte aangetoond met betrekking tot zowel de primaire (UPDRS I- en UPDRS II-score) als de belangrijkste secundaire ('off'-tijd) eindpunten voor de werkzaamheid.

In een dubbelblind klinisch onderzoek met patiënten met een vroeg stadium van de ziekte van Parkinson werden de werkzaamheid en verdraagbaarheid van een directe overstap van SIFROL-tabletten naar SIFROL-tabletten met verlengde afgifte bij een gelijkblijvende dagelijkse dosering beoordeeld.

Bij 87 van de 103 patiënten die werden overgezet op SIFROL-tabletten met verlengde afgifte bleef de werkzaamheid behouden. Van deze 87 patiënten werd de dosering bij 82,8% niet aangepast, bij 13,8% verhoogd en bij 3,4% verlaagd.

Van de 16 patiënten die niet voldeden aan het criterium van het behouden van de werkzaamheid met betrekking tot de UPDRS II- en UPDRS III-score, was de verandering ten opzichte van de uitgangssituatie bij de helft niet klinisch relevant.

Slechts één van de patiënten die werden overgezet op SIFROL-tabletten met verlengde afgifte kreeg te maken met een geneesmiddelgerelateerde bijwerking die tot terugtrekking leidde.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Pramipexol wordt na orale toediening volledig geabsorbeerd. De absolute biologische beschikbaarheid is hoger dan 90%.

Bij een fase I-onderzoek waarbij pramipexoltabletten met directe en verlengde afgifte werden beoordeeld bij gebruik bij proefpersonen in nuchtere toestand, bleek dat er bij gebruik van dezelfde dagelijkse dosis, wat betreft de minimale en maximale plasmaconcentratie ( $C_{\min}$ ,  $C_{\max}$ ) en de blootstelling (AUC) geen verschil bestond tussen eenmaal daags gebruik van SIFROL-tabletten met verlengde afgifte en driemaal daags gebruik van SIFROL-tabletten.

Bij eenmaal daagse toediening van SIFROL-tabletten met verlengde afgifte komen er in 24 uur minder schommelingen voor in de plasmaconcentratie van pramipexol dan bij driemaal daagse toediening van pramipexoltabletten met directe afgifte.

De maximale plasmaconcentratie wordt ongeveer 6 uur na toediening van eenmaal daags in te nemen SIFROL-tabletten met verlengde afgifte bereikt. Met betrekking tot de blootstelling wordt de steady-stateconcentratie na maximaal 5 dagen aanhoudend gebruik van het geneesmiddel bereikt.

Toediening met voedsel heeft doorgaans geen invloed op de biologische beschikbaarheid van pramipexol. Het nuttigen van een vetrijke maaltijd induceerde een stijging van de maximale concentratie ( $C_{max}$ ) van circa 24% optredend na toediening van een enkelvoudige dosis en van circa 20% na toediening van meervoudige doses en een vertraging van ongeveer 2 uur van het moment waarop de maximale concentratie wordt bereikt bij gezonde vrijwilligers. De totale blootstelling (AUC) werd niet beïnvloed door gelijktijdige inname van voedsel. De toename van  $C_{max}$  wordt niet als klinisch relevant beschouwd. Bij de fase III-onderzoeken waarin de veiligheid en werkzaamheid van SIFROL-tabletten met verlengde afgifte werden aangetoond, hoefden de patiënten bij het innemen van de onderzoeksmedicatie geen rekening te houden met de inname van voedsel.

Hoewel het lichaamsgewicht geen invloed heeft op de AUC, bleek het wel van invloed te zijn op het verdelingsvolume en dus ook op de maximale concentratie ( $C_{max}$ ). Een afname van het lichaamsgewicht met 30 kg leidt tot een stijging van de  $C_{max}$  van 45%. Bij fase III-onderzoeken met patiënten met de ziekte van Parkinson werd echter geen klinisch belangrijke invloed gevonden van het lichaamsgewicht op het therapeutische effect en de verdraagbaarheid van SIFROL-tabletten met verlengde afgifte.

Pramipexol vertoont lineaire kinetiek en een geringe interindividuele variatie in plasmaspiegels. 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).

Pramipexol wordt bij de mens slechts in geringe mate gemetaboliseerd.

Renale klaring van onveranderd pramipexol is de belangrijkste uitscheidingsroute. Ongeveer 90% van een radioactief gelabelde ( $^{14}C$ -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 tot gevolg had die waarschijnlijk het gevolg zijn van een overdreven farmacodynamisch effect van het middel, voornamelijk in het centrale zenuwstelsel en in 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.

Het potentiële effect van pramipexol op de voorplanting is onderzocht bij ratten en konijnen. Pramipexol was niet teratogeen bij ratten en konijnen, maar was embryotoxisch bij de rat bij doses die toxisch zijn voor de moeder. Vanwege de selectie van de soorten proefdieren en het beperkte aantal parameters dat is onderzocht, zijn de nadelige effecten van pramipexol op de zwangerschap en op de mannelijke vruchtbaarheid niet volledig opgehelderd.

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-remmende effect van pramipexol. Deze bevinding is niet klinisch relevant voor de mens. In dezelfde studie werd gevonden dat pramipexol in doses van 2 mg/kg (zout) en hoger gepaard ging met retinale degeneratie bij albinoratten. Deze laatste bevinding is niet waargenomen bij gepigmenteerde ratten en ook niet in een studie van 2 jaar naar carcinogeniteit bij albinomuizen of bij enige andere diersoort waarmee onderzoek is gedaan.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Hypromellose 2208  
Maïszetmeel  
Carbomeer 941  
Colloïdaal watervrij silica  
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 vocht.  
Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

OPA/aluminium/PVC-aluminium blisterverpakking.  
Elke blisterverpakking bevat 10 tabletten met verlengde afgifte.  
Doosjes met 1, 3 of 10 blisterverpakkingen (10, 30 of 100 tabletten met verlengde afgifte).

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**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Duitsland

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

EU/1/97/050/022-024

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 oktober 1997  
Datum van meest recente hernieuwing van de vergunning: 14 oktober 2007

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

8 oktober 2009

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

SIFROL 3,15 mg, tabletten met verlengde afgifte

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 4,5 mg pramipexoldihydrochloride-monohydraat, wat overeenkomt met 3,15 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 een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte.

De tabletten zijn wit tot gebroken wit, ovaal van vorm, hebben een schuine rand en zijn voorzien van een code (op één kant staat de code P5 en op de andere kant staat het bedrijfslogo van Boehringer Ingelheim).

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

SIFROL is bestemd voor de behandeling van de verschijnselen en symptomen van de 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).

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

SIFROL-tabletten met verlengde afgifte zijn een formulering van pramipexol die eenmaal daags oraal moet worden ingenomen. De tabletten moeten in hun geheel, samen met water, worden doorgeslikt en mogen niet gekauwd, gebroken of verpulverd worden. De tabletten mogen zowel met als zonder voedsel worden ingenomen. De inname moet elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip plaatsvinden.

#### Aanvangsbehandeling

Doseringen dienen stapsgewijs te worden opgebouwd, te beginnen met een aanvangsdosering van 0,26 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 ongewenste bijwerkingen, dient de dosis te worden getitreerd om een maximaal therapeutisch effect te verkrijgen.

Oplopend doseringsschema van SIFROL-tabletten met verlengde afgifte		
Week	Dagelijkse dosis (mg base)	Dagelijkse dosis (mg zout)
1	0,26	0,375
2	0,52	0,75
3	1,05	1,5

Indien verdere dosisverhoging noodzakelijk is, dient de dagelijkse dosis in wekelijkse intervallen met 0,52 mg base (0,75 mg zout) te worden verhoogd tot een maximale dosis van 3,15 mg base (4,5 mg zout) per dag. Er dient echter te worden opgemerkt dat de incidentie van slaperigheid toeneemt bij doseringen hoger dan 1,05 mg base (1,5 mg zout) per dag (zie rubriek 4.8).

Patiënten die al SIFROL-tabletten gebruiken kunnen direct, zonder aanpassing van de dagelijkse dosis, worden overgezet op SIFROL-tabletten met verlengde afgifte. Nadat de patiënt is overgezet op SIFROL-tabletten met verlengde afgifte, kan de dosis op basis van de therapeutische respons van de patiënt worden aangepast (zie rubriek 5.1).

#### Onderhoudsbehandeling

De individuele dosis pramipexol dient tussen 0,26 mg base (0,375 mg zout) en maximaal 3,15 mg base (4,5 mg zout) per dag te liggen. In belangrijke studies werd tijdens de oplopende dosering effectiviteit aangetoond vanaf een dagelijkse dosis van 1,05 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 1,05 mg base (1,5 mg zout). In het gevorderde stadium van de ziekte van Parkinson kan het gebruik van pramipexoldoses hoger dan 1,05 mg base (1,5 mg zout) per dag van nut zijn bij patiënten bij wie een reductie van de hoeveelheid levodopa wordt beoogd. Aangeraden wordt om zowel tijdens de dosisverhoging als tijdens de onderhoudsbehandeling met SIFROL de dosis levodopa te verlagen, afhankelijk van de reactie van de individuele patiënt.

#### Staken van de behandeling

Plotseling stoppen van een dopaminerge behandeling kan leiden tot de ontwikkeling van een maligne neuroleptisch syndroom. Daarom dient pramipexol te worden afgebouwd met een hoeveelheid van 0,52 mg base (0,75 mg zout) per dag totdat de dagelijkse dosis is afgenomen tot 0,52 mg base (0,75 mg zout). Nadien dient de dosis te worden afgebouwd met 0,26 mg base (0,375 mg zout) per dag (zie rubriek 4.4).

#### Dosering bij patiënten met nierinsufficiëntie

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

Bij patiënten met een creatinineklaring van meer dan 50 ml/min is geen reductie van de dagdosering of doseringsfrequentie nodig.

Bij patiënten met een creatinineklaring tussen 30 en 50 ml/min, dient de behandeling te worden begonnen met inname van SIFROL-tabletten met verlengde afgifte van 0,26 mg om de dag. Voorzichtigheid is geboden wanneer na één week de dagelijkse dosering wordt verhoogd, en een dergelijke verhoging moet voorafgegaan worden door een grondige evaluatie van de therapeutische respons en de verdraagbaarheid. Indien verdere dosisverhoging noodzakelijk is, dient de pramipexoldosis in wekelijkse intervallen met 0,26 mg base te worden verhoogd tot een maximale pramipexoldosis van 1,57 mg base (2,25 mg zout) per dag.

Behandeling met SIFROL-tabletten met verlengde afgifte wordt niet aanbevolen bij patiënten met een creatinineklaring van minder dan 30 ml/min, aangezien er voor deze patiëntenpopulatie geen onderzoeksgegevens beschikbaar zijn. Bij deze patiënten moet het gebruik van SIFROL-tabletten overwogen worden.

Als de nierfunctie tijdens de onderhoudsbehandeling verslechtert, dienen de bovenstaande aanbevelingen te worden opgevolgd.

#### Dosering bij patiënten met 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 SIFROL is echter niet onderzocht.

#### Dosering bij kinderen en adolescenten

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

#### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Bij het voorschrijven van SIFROL 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 SIFROL. Wanneer dyskinesie optreedt, dient de dosis levodopa te worden verlaagd.

#### Plotseling opkomen van slaap en slaperigheid

Pramipexol is in verband gebracht met slaperigheid en episodes van een plotselinge slaapaanval, vooral bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Gevallen van een plotselinge slaapaanval gedurende de dagelijkse activiteiten, in sommige gevallen zonder dat men zich er bewust van was, of niet voorafgegaan door waarschuwingssignalen, zijn soms gemeld. Patiënten moeten hierover worden geïnformeerd en worden geadviseerd voorzichtig te zijn tijdens het rijden of het bedienen van machines gedurende de behandeling met SIFROL. 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 SIFROL. 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 rubriek 4.7 en 4.8).

#### Stoornissen in de impulsbeheersing en dwanghandelingen

Pathologisch gokken, toegenomen libido en hyperseksualiteit zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met dopamine-agonisten, waaronder SIFROL, voor de ziekte van Parkinson. Patiënten en (thuis)verzorgers dienen zich er dan ook van bewust te zijn dat andere gedragssymptomen van stoornissen in de impulsbeheersing en dwanghandelingen, zoals eetaanvallen en dwangmatig winkelen, kunnen optreden. Vermindering/geleidelijk afbouwen van de dosis dient overwogen te worden.

#### Patiënten met psychotische afwijkingen

Patiënten met psychotische afwijkingen dienen enkel met dopamine-agonisten te worden behandeld als de mogelijke voordelen de risico's overtreffen. Gelijktijdige toediening van antipsychotische geneesmiddelen en pramipexol moet vermeden worden (zie rubriek 4.5).

#### Controle van de ogen

Aangeraden wordt om regelmatig, of wanneer zich afwijkingen in het zicht voordoen, de ogen te controleren.

### Ernstige cardiovasculaire aandoeningen

Voorzichtigheid is geboden bij ernstige cardiovasculaire aandoeningen. Aangeraden wordt om, vooral in het begin van de behandeling, de bloeddruk te controleren, vanwege het algemene risico op posturale hypotensie die in verband wordt gebracht met dopaminerge therapie.

### Maligne neuroleptisch syndroom

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

## **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 interactie met anticholinergica. Er is geen farmacokinetische interactie met selegiline en levodopa.

### Remmers/competitieve stoffen van het actieve renale eliminatiesysteem

Bij gelijktijdige toediening van cimetidine nam de renale klaring van pramipexol met ongeveer 34% af. Dit werd waarschijnlijk veroorzaakt 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 en mexiletine, kunnen dus interfereren met pramipexol, waardoor een verminderde klaring van één of beide geneesmiddelen ontstaat. Reductie van de dosis pramipexol dient te worden overwogen wanneer deze geneesmiddelen samen met SIFROL worden gegeven.

### Combinatie met levodopa

Als SIFROL in combinatie met levodopa wordt gegeven, wordt geadviseerd om tijdens het verhogen van de dosis SIFROL 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 rubriek 4.4, 4.7 en 4.8).

### Antipsychotische geneesmiddelen

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

## **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

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). SIFROL dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk, dat wil zeggen indien de mogelijke voordelen opwegen tegen de mogelijke nadelen voor de foetus.

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 SIFROL niet tijdens het geven van borstvoeding te worden gebruikt. Wanneer het gebruik echter noodzakelijk is, dient de borstvoeding te worden gestaakt.

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

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

Hallucinaties en slaperigheid kunnen voorkomen.

Patiënten die met SIFROL 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

##### Verwachte bijwerkingen

De volgende bijwerkingen worden verwacht bij het gebruik van SIFROL: abnormale dromen, geheugenverlies, gedragsymptomen van stoornissen in de impulsbeheersing en dwanghandelingen als eetaanvallen, dwangmatig winkelen, hyperseksualiteit en pathologisch gokken; verwardheid, obstipatie, waanvoorstellingen, duizeligheid, dyskinesie, dyspneu, vermoeidheid, hallucinaties, hoofdpijn, hyperkinesie, hyperfagie, hypotensie, slapeloosheid, libidostoornissen, misselijkheid, paranoia, perifeer oedeem, pneumonie, jeuk, uitslag en andere overgevoeligheden; rusteloosheid, slaperigheid, plotseling opkomen van slaap, syncope, visuele stoornissen waaronder wazig zien en verminderde visuele scherpte, overgeven, gewichtsafname, gewichtstoename.

Gebaseerd op de analyse van gepoolde placebogecontroleerde onderzoeken, waarbij in totaal 1.778 patiënten met de ziekte van Parkinson behandeld werden met pramipexol en 1.297 patiënten placebo kregen, werden voor beide groepen frequent bijwerkingen gerapporteerd. 67% van de patiënten uit de groep die pramipexol kreeg en 54% van de patiënten uit de placebogroep meldden ten minste één bijwerking.

De in de onderstaande tabel vermelde bijwerkingen zijn de bijwerkingen die optraden bij minstens 0,1% van de met pramipexol behandelde patiënten en significant vaker gemeld werden bij patiënten uit de pramipexolgroep dan bij patiënten uit de placebogroep, of die gezien werden als klinisch relevante bijwerking. De meerderheid van de veelvoorkomende bijwerkingen was mild tot matig, trad in het begin van de therapie op en verdween meestal bij voortzetting van de behandeling.

Per systeem/orgaanklasse worden bijwerkingen weergegeven naar frequentie (aantal patiënten dat naar verwachting de reactie doormaakt), volgens onderstaande indeling: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Soms	pneumonie
Psychische stoornissen	
Vaak	abnormale dromen, gedragsymptomen van stoornissen in de impulsbeheersing en dwanghandelingen; verwardheid, hallucinaties, slapeloosheid, rusteloosheid
Soms	dwangmatig winkelen, waanvoorstellingen, hyperseksualiteit, libidostoornis, paranoia, pathologisch gokken
Niet bekend	eetaanvallen, hyperfagie
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak	duizeligheid, dyskinesie, slaperigheid
Vaak	geheugenverlies, hoofdpijn
Soms	hyperkinesie, plotseling opkomen van slaap, syncope
Oogaandoeningen	
Vaak	visuele stoornissen inclusief wazig zien en verminderde visuele scherpte
Bloedvataandoeningen	
Zeer vaak	hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Soms	dyspneu
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Zeer vaak	misselijkheid
Vaak	obstipatie, overgeven
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Soms	overgevoeligheid, jeuk, uitslag
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak	vermoeidheid, perifeer oedeem
Onderzoeken	
Vaak	gewichtsafname
Soms	gewichtstoename

De meest voorkomende ( $\geq 5\%$ ) bijwerkingen bij patiënten met de ziekte van Parkinson die vaker werden gemeld bij behandeling met pramipexol dan bij gebruik van placebo waren misselijkheid, dyskinesie, hypotensie, duizeligheid, slaperigheid, slapeloosheid, obstipatie, hallucinatie, hoofdpijn en vermoeidheid. De incidentie van slaperigheid neemt toe bij pramipexoldoseringen van meer dan 1,5 mg zout 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.

#### Slaperigheid

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

#### Libidostoornissen

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

#### Stoornissen in de impulsbeheersing en dwanghandelingen

Van patiënten behandeld met dopamine-agonisten voor de ziekte van Parkinson, waaronder SIFROL, vooral bij hoge doseringen, is gemeld dat ze tekenen van pathologisch gokken, toegenomen libido en hyperseksualiteit vertonen. Over het algemeen was dit reversibel na verlaging van de dosis of beëindiging van de behandeling. Zie ook rubriek 4.4.

In een cross-sectionele, retrospectieve screening en case-controlonderzoek onder 3090 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 voorgaande zes maanden. Waarneembare uitingen bestonden uit pathologisch gokken, dwangmatig winkelen, eetaanvallen en dwangmatig seksueel gedrag (hyperseksualiteit). Mogelijke onafhankelijke risicofactoren voor stoornissen in de impulsbeheersing zijn dopaminerge behandelingen en hogere doses van dopaminerge behandeling, jongere leeftijd ( $\leq 65$  jaar), niet getrouwd zijn en zelf gemelde familiegeschiedenis van gokgedrag.

#### **4.9 Overdosering**

Er is geen klinische ervaring met hoge overdosering. De verwachte bijwerkingen zijn bijwerkingen die gerelateerd zijn aan het farmacodynamisch profiel van een dopamine-agonist, waaronder misselijkheid, overgeven, hyperkinesie, hallucinaties, agitatie en hypotensie. Er is geen algemeen geaccepteerd antidotum voor overdosering met een dopamine-agonist. Wanneer zich verschijnselen van stimulatie van het centraal zenuwstelsel voordoen, kan een neurolepticum geïndiceerd zijn. Voor behandeling van een overdosis kunnen algemene ondersteunende maatregelen nodig zijn, alsmede het leegpompen van de maag, intraveneuze toediening van vloeistof, toediening van actieve kool en monitoring van het electrocardiogram.

### **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

#### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

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

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

Bij vrijwilligers werd een dosisafhankelijke afname in prolactine gevonden. Bij een klinisch onderzoek met gezonde vrijwilligers, waarbij SIFROL-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.

Pramipexol verlicht de verschijnselen en symptomen van de 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 1000 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 de uitgangbehandeling met pramipexol het optreden van bewegingsstoornissen significant uit en verminderde deze behandeling het voorkomen van bewegingsstoornissen in vergelijking met de uitgangbehandeling 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.

De veiligheid en effectiviteit van SIFROL-tabletten met verlengde afgifte bij de behandeling van de ziekte van Parkinson is beoordeeld in een multinational geneesmiddelontwikkelingsprogramma dat bestond uit drie gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken. Twee onderzoeken werden uitgevoerd met patiënten met een vroeg stadium van de ziekte van Parkinson en één onderzoek vond plaats met patiënten met een gevorderd stadium van de ziekte van Parkinson.

In een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek waaraan in totaal 539 patiënten met een vroeg stadium van de ziekte van Parkinson deelnamen werd na 18 weken behandeling de superioriteit van SIFROL-tabletten met verlengde afgifte aangetoond met betrekking tot zowel de primaire (UPDRS II- en UPDRS III-score) als de belangrijkste secundaire (percentage CGI-I- en PGI-I-responders) eindpunten voor de werkzaamheid. Bij patiënten die 33 weken werden behandeld werd aangetoond dat de werkzaamheid bleef aanhouden. SIFROL-tabletten met verlengde afgifte waren niet-inferieur aan pramipexoltabletten met directe afgifte; dit werd vastgesteld aan de hand van de UPDRS II- en UPDRS III-score in week 33.

In een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek waaraan in totaal 517 patiënten met een gevorderd stadium van de ziekte van Parkinson deelnamen die gelijktijdig met levodopa behandeld werden, werd na 18 weken behandeling de superioriteit van SIFROL-tabletten met verlengde afgifte aangetoond met betrekking tot zowel de primaire (UPDRS I- en UPDRS II-score) als de belangrijkste secundaire ('off'-tijd) eindpunten voor de werkzaamheid.

In een dubbelblind klinisch onderzoek met patiënten met een vroeg stadium van de ziekte van Parkinson werden de werkzaamheid en verdraagbaarheid van een directe overstap van SIFROL-tabletten naar SIFROL-tabletten met verlengde afgifte bij een gelijkblijvende dagelijkse dosering beoordeeld.

Bij 87 van de 103 patiënten die werden overgezet op SIFROL-tabletten met verlengde afgifte bleef de werkzaamheid behouden. Van deze 87 patiënten werd de dosering bij 82,8% niet aangepast, bij 13,8% verhoogd en bij 3,4% verlaagd.

Van de 16 patiënten die niet voldeden aan het criterium van het behouden van de werkzaamheid met betrekking tot de UPDRS II- en UPDRS III-score, was de verandering ten opzichte van de uitgangssituatie bij de helft niet klinisch relevant.

Slechts één van de patiënten die werden overgezet op SIFROL-tabletten met verlengde afgifte kreeg te maken met een geneesmiddelgerelateerde bijwerking die tot terugtrekking leidde.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Pramipexol wordt na orale toediening volledig geabsorbeerd. De absolute biologische beschikbaarheid is hoger dan 90%.

Bij een fase I-onderzoek waarbij pramipexoltabletten met directe en verlengde afgifte werden beoordeeld bij gebruik bij proefpersonen in nuchtere toestand, bleek dat er bij gebruik van dezelfde dagelijkse dosis, wat betreft de minimale en maximale plasmaconcentratie ( $C_{\min}$ ,  $C_{\max}$ ) en de blootstelling (AUC) geen verschil bestond tussen eenmaal daags gebruik van SIFROL-tabletten met verlengde afgifte en driemaal daags gebruik van SIFROL-tabletten.

Bij eenmaal daagse toediening van SIFROL-tabletten met verlengde afgifte komen er in 24 uur minder schommelingen voor in de plasmaconcentratie van pramipexol dan bij driemaal daagse toediening van pramipexoltabletten met directe afgifte.

De maximale plasmaconcentratie wordt ongeveer 6 uur na toediening van eenmaal daags in te nemen SIFROL-tabletten met verlengde afgifte bereikt. Met betrekking tot de blootstelling wordt de steady-stateconcentratie na maximaal 5 dagen aanhoudend gebruik van het geneesmiddel bereikt.

Toediening met voedsel heeft doorgaans geen invloed op de biologische beschikbaarheid van pramipexol. Het nuttigen van een vetrijke maaltijd induceerde een stijging van de maximale concentratie ( $C_{max}$ ) van circa 24% optredend na toediening van een enkelvoudige dosis en van circa 20% na toediening van meervoudige doses en een vertraging van ongeveer 2 uur van het moment waarop de maximale concentratie wordt bereikt bij gezonde vrijwilligers. De totale blootstelling (AUC) werd niet beïnvloed door gelijktijdige inname van voedsel. De toename van  $C_{max}$  wordt niet als klinisch relevant beschouwd. Bij de fase III-onderzoeken waarin de veiligheid en werkzaamheid van SIFROL-tabletten met verlengde afgifte werden aangetoond, hoefden de patiënten bij het innemen van de onderzoeksmedicatie geen rekening te houden met de inname van voedsel.

Hoewel het lichaamsgewicht geen invloed heeft op de AUC, bleek het wel van invloed te zijn op het verdelingsvolume en dus ook op de maximale concentratie ( $C_{max}$ ). Een afname van het lichaamsgewicht met 30 kg leidt tot een stijging van de  $C_{max}$  van 45%. Bij fase III-onderzoeken met patiënten met de ziekte van Parkinson werd echter geen klinisch belangrijke invloed gevonden van het lichaamsgewicht op het therapeutische effect en de verdraagbaarheid van SIFROL-tabletten met verlengde afgifte.

Pramipexol vertoont lineaire kinetiek en een geringe interindividuele variatie in plasmaspiegels. 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).

Pramipexol wordt bij de mens slechts in geringe mate gemetaboliseerd.

Renale klaring van onveranderd pramipexol is de belangrijkste uitscheidingsroute. Ongeveer 90% van een radioactief gelabelde ( $^{14}C$ -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 tot gevolg had die waarschijnlijk het gevolg zijn van een overdreven farmacodynamisch effect van het middel, voornamelijk in het centrale zenuwstelsel en in 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.

Het potentiële effect van pramipexol op de voorplanting is onderzocht bij ratten en konijnen. Pramipexol was niet teratogeen bij ratten en konijnen, maar was embryotoxisch bij de rat bij doses die toxisch zijn voor de moeder. Vanwege de selectie van de soorten proefdieren en het beperkte aantal parameters dat is onderzocht, zijn de nadelige effecten van pramipexol op de zwangerschap en op de mannelijke vruchtbaarheid niet volledig opgehelderd.

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-remmende effect van pramipexol. Deze bevinding is niet klinisch relevant voor de mens. In dezelfde studie werd gevonden dat pramipexol in doses van 2 mg/kg (zout) en hoger gepaard ging met retinale degeneratie bij albinoratten. Deze laatste bevinding is niet waargenomen bij gepigmenteerde ratten en ook niet in een studie van 2 jaar naar carcinogeniteit bij albinomuizen of bij enige andere diersoort waarmee onderzoek is gedaan.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Hypromellose 2208  
Maïszetmeel  
Carbomeer 941  
Colloïdaal watervrij silica  
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 vocht.  
Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

OPA/aluminium/PVC-aluminium blisterverpakking.  
Elke blisterverpakking bevat 10 tabletten met verlengde afgifte.  
Doosjes met 1, 3 of 10 blisterverpakkingen (10, 30 of 100 tabletten met verlengde afgifte).

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**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Duitsland

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

EU/1/97/050/025-027

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 oktober 1997  
Datum van meest recente hernieuwing van de vergunning: 14 oktober 2007

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

8 oktober 2009

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.