

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

SIFROL 0,088 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 0,125 mg pramipexoldihydrochloride-monohydraat, wat overeenkomt met 0,088 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

De tabletten zijn wit, plat en rond van vorm, en zijn voorzien van een code (op één kant staat de code P6 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).

SIFROL is geïndiceerd als symptomatische behandeling van matig tot ernstig idiopathisch Restless Legs Syndroom in doseringen tot 0,54 mg base (0,75 mg zout) (zie rubriek 4.2).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Ziekte van Parkinson

De tabletten dienen oraal met water te worden ingenomen, al dan niet met voedsel. De dagdosering wordt in 3 gelijke doses verdeeld over de dag toegediend.

Aanvang van de behandeling:

Doseringen dienen stapsgewijs te worden opgebouwd, te beginnen met een aanvangsdosering van 0,264 mg base (0,375 mg zout) per dag en vervolgens moet de dosering iedere 5-7 dagen worden verhoogd. Zolang de patiënten geen last krijgen van niet te verdragen bijwerkingen, dient de dosis te worden getitreerd om een maximaal therapeutisch effect te verkrijgen.

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

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

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

Onderhoudsbehandeling:

De individuele dosis pramipexol dient tussen 0,264 mg base (0,375 mg zout) en maximaal 3,3 mg base (4,5 mg zout) per dag te liggen. In belangrijke studies werd tijdens de oplopende dosering effectiviteit aangetoond vanaf een dagelijkse dosis van 1,1 mg base (1,5 mg zout). Verdere aanpassingen van de dosering dienen te worden gedaan aan de hand van zowel de klinische respons als het optreden van bijwerkingen. In klinische studies werd ongeveer 5% van de patiënten behandeld met doses lager dan 1,1 mg base (1,5 mg zout). In het gevorderde stadium van de ziekte van Parkinson kan het gebruik van pramipexoldoses hoger dan 1,1 mg base (1,5 mg zout) per dag van nut zijn bij patiënten bij wie een reductie van de hoeveelheid levodopa wordt beoogd. Aangeraden wordt om zowel tijdens de dosisverhoging als tijdens de onderhoudsbehandeling met 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 0,54 mg base (0,75 mg zout) per dag totdat de dagelijkse dosis is afgenomen tot 0,54 mg base (0,75 mg zout). Nadien dient de dosis te worden afgebouwd met 0,264 mg base (0,375 mg zout) per dag (zie rubriek 4.4).

Dosering bij patiënten met nierinsufficiëntie

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

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

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

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

Als de nierfunctie tijdens de onderhoudsbehandeling verslechtert, dient de dagdosering van SIFROL te worden verlaagd met hetzelfde percentage als de afname in de creatinineklaring. Dat wil dus zeggen wanneer de creatinineklaring afneemt met 30%, dient tevens de dagdosering van SIFROL met 30% te worden verlaagd. De dagdosering kan worden toegediend in twee aparte doses indien de

creatinineklaring tussen 20 en 50 ml/min is en als een enkelvoudige dosis indien de klaring minder dan 20 ml/min bedraagt.

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.

Restless Legs Syndroom

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

De aanbevolen aanvangsdosering van SIFROL is 0,088 mg base (0,125 mg zout) éénmaal daags 2-3 uur voor het naar bed gaan. Bij patiënten die aanvullende symptomatische verlichting behoeven kan de dosis elke 4-7 dagen verhoogd worden tot een maximum van 0,54 mg base (0,75 mg zout) per dag (zoals aangegeven in de onderstaande tabel).

Doseringsschema van SIFROL		
Titratie Stap	Eénmaal daagse avond dosis (mg base)	Eénmaal daagse avond dosis (mg zout)
1	0,088	0,125
2*	0,18	0,25
3*	0,35	0,50
4*	0,54	0,75
* indien nodig		

Omdat de effectiviteit van SIFROL op lange termijn bij de behandeling van Restless Legs Syndroom niet voldoende is getest, dient de respons van de patiënt na 3 maanden te worden geëvalueerd en dient de noodzaak voor voortzetting van de behandeling te worden overwogen. Als de behandeling wordt onderbroken gedurende meer dan een paar dagen dient opnieuw met behulp van een stapsgewijs oplopend doseringsschema zoals hierboven staat beschreven te worden gestart.

Staken van de behandeling

Omdat de dagelijkse dosis voor de behandeling van het Restless Legs Syndroom niet boven de 0,54 mg base (0,75 mg zout) SIFROL uitkomt, kan de behandeling gestopt worden zonder af te bouwen. Rebound (verslechtering van symptomen na abrupt stoppen met de behandeling) kan niet worden uitgesloten.

Dosering bij patiënten met nierinsufficiëntie

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

Dosering bij patiënten met leverinsufficiëntie

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

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 4.5, 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 gedragsymptomen van stoornissen in de impulsbeheersing en dwanghandelingen zoals eetaanvallen en dwangmatig winkelen kunnen optreden. Vermindering van de dosis/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).

Augmentatie

Berichten in de literatuur wijzen erop dat de behandeling van het Restless Legs Syndroom met dopaminerge geneesmiddelen kan resulteren in augmentatie. De augmentatie heeft betrekking op het eerder optreden van de symptomen in de avond (of zelfs in de namiddag), toename van de symptomen en uitbreiding van de symptomen naar andere extremiteiten. De gecontroleerde studies naar SIFROL bij patiënten met het Restless Legs Syndroom duurden over het algemeen niet lang genoeg om het fenomeen van augmentatie voldoende vast te leggen. De frequentie van augmentatie na langer gebruik van SIFROL en de geschikte behandeling van deze gevallen zijn niet onderzocht in gecontroleerde klinische studies.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Plasma-eiwitbinding

Pramipexol heeft een zeer lage plasma-eiwitbinding (< 20%) en vertoont een geringe biotransformatie in de mens. Interacties met andere geneesmiddelen die de plasma-eiwitbinding of de uitscheiding door middel van biotransformatie beïnvloeden, zijn daarom niet aannemelijk. Aangezien anticholinergica voornamelijk via biotransformatie worden geëlimineerd, is de kans op een interactie gering. Er is echter geen onderzoek gedaan naar de interactie met anticholinergica. Er is geen farmacokinetische interactie met selegiline en levodopa.

Remmers/competitieve stoffen van het actieve renale eliminatie systeem

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 eliminatie systeem 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 van 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 4.5, 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 van 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, gedragssymptomen van stoornissen in de impulsbeheersing en dwanghandelingen als eetaanvallen, dwangmatig winkelen, hyperseksualiteit en pathologisch gokken; verwardheid, obstipatie, waanvoorstelling, duizeligheid, dyskinesie, dyspneu, vermoeidheid, hallucinaties, hoofdpijn, hyperkinesie, hyperfagie, hypotensie, slapeloosheid, libidostoornissen, misselijkheid, paranoia, perifere 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 placebo-gecontroleerde onderzoeken, waarbij in totaal 1.923 patiënten behandeld werden met pramipexol en 1.354 patiënten placebo kregen, werden voor beide groepen frequent bijwerkingen gerapporteerd. 63% van de patiënten uit de groep die pramipexol kreeg en 52% van de patiënten uit de placebogroep meldden ten minste één bijwerking.

Tabel 1 en 2 tonen de frequentie van de bijwerkingen in de placebo-gecontroleerde onderzoeken bij de ziekte van Parkinson en Restless Legs Syndroom. De bijwerkingen die vermeld staan in deze tabellen zijn 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 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 ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Ziekte van Parkinson, meest voorkomende bijwerkingen

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

Tabel 1: Ziekte van Parkinson

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Soms	pneumonie
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
Maagdarmstelselaandoeningen	
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

Restless Legs Syndroom, meest voorkomende bijwerkingen

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

Tabel 2: Restless Legs Syndroom

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

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-control onderzoek onder 3.090 patiënten met de ziekte van Parkinson, bleek dat 13,6% van alle patiënten die een dopaminerge of niet-dopaminerge behandeling kregen symptomen van stoornissen in de impulsbeheersing had vertoond gedurende de voorafgaande zes maanden. Waarneembare uitingen bestonden uit pathologisch gokken, dwangmatig winkelen, eetaanvallen, en dwangmatig seksueel gedrag (hyperseksualiteit). Mogelijke onafhankelijke risicofactoren voor stoornissen in de impulsbeheersing zijn dopaminerge behandelingen en hogere doses van dopaminerge behandeling, jongere leeftijd (≤ 65 jaar), niet getrouwd zijn en zelf gemelde familiegeschiedenis van gokgedrag.

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 de 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.

Het werkingsmechanisme van pramipexol bij de behandeling van het Restless Legs Syndroom is niet bekend. Neurofarmacologisch bewijs duidt op betrokkenheid van het primaire dopaminerge systeem.

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.

Klinische studies bij de ziekte van Parkinson

Pramipexol verlicht de 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 dubbel blinde klinische studie stelde de uitgangsbehandeling met pramipexol het optreden van bewegingsstoornissen significant uit en verminderde deze behandeling het voorkomen van bewegingsstoornissen in vergelijking met de uitgangsbehandeling met levodopa. Dit vertraagde optreden van bewegingsstoornissen met pramipexol dient te worden afgewogen tegen de verbetering in de bewegingscoördinatie met levodopa (gemeten aan de hand van de gemiddelde verandering in de UPDRS-score). De totale incidentie van hallucinaties en slaperigheid was in het algemeen hoger in de titratiefase met pramipexol. Er was echter geen significant verschil tijdens de onderhoudsfase. Deze punten moeten in overweging worden genomen bij het starten van pramipexolbehandeling bij patiënten met de ziekte van Parkinson.

Klinische studies bij het Restless Legs Syndroom

De werkzaamheid van pramipexol werd geëvalueerd in vier placebo gecontroleerde klinische studies bij ongeveer 1000 patiënten met matig tot zeer ernstig idiopathisch Restless Legs Syndroom. Werkzaamheid werd aangetoond in gecontroleerde studies bij patiënten die gedurende 12 weken behandeld werden. Aanhoudende effectiviteit is niet voldoende onderzocht.

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

In een placebogecontroleerde polysomnografie studie gedurende 3 weken reduceerde SIFROL significant het aantal periodieke ledemaatbewegingen gedurende de tijd die in bed werd doorgebracht (PLMS).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Pramipexol wordt na orale toediening snel en volledig geabsorbeerd. De absolute biologische beschikbaarheid is meer dan 90% en de maximum plasmaspiegels worden tussen 1 en 3 uur bereikt. De snelheid van absorptie neemt af door voedsel inname, de mate van absorptie wordt echter niet beïnvloed. 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 (14C-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 Leydig cellen 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 (zout) per kg en hoger gepaard ging met retinale degeneratie bij albino ratten. Deze laatste bevinding is niet waargenomen bij gepigmenteerde ratten en ook niet in een studie van 2 jaar naar carcinogeniteit bij albino muizen of bij enige andere diersoort waarmee onderzoek is gedaan.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol
maïszetmeel
colloidaal kiezelzuur (watervrij)
povidon K 25
magnesiumstearaat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

OPA/aluminium/PVC-aluminium blisterverpakking.
Elke blisterverpakking bevat 10 tabletten.
Doosje met 3 of 10 blisterverpakkingen (30 of 100 tabletten).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Duitsland

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

EU/1/97/050/001-002

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 0,18 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Let op:

De in de literatuur vermelde pramipexoldoses hebben betrekking op de zoutvorm. Daarom zullen doses in deze tekst worden weergegeven in zowel de base- als de zoutvorm (tussen haakjes) van pramipexol.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

De tabletten zijn wit, plat en ovaal van vorm, met aan beide kanten een breukstreep en zijn voorzien van een code (op één kant staat de code P7 en op de andere kant staat het bedrijfslogo van Boehringer Ingelheim).

De tabletten kunnen verdeeld worden in gelijke helften.

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).

SIFROL is geïndiceerd als symptomatische behandeling van matig tot ernstig idiopathisch Restless Legs Syndroom in doseringen tot 0,54 mg base (0,75 mg zout) (zie rubriek 4.2).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Ziekte van Parkinson

De tabletten dienen oraal met water te worden ingenomen, al dan niet met voedsel. De dagdosering wordt in 3 gelijke doses verdeeld over de dag toegediend.

Aanvang van de behandeling:

Doseringen dienen stapsgewijs te worden opgebouwd, te beginnen met een aanvangsdosering van 0,264 mg base (0,375 mg zout) per dag en vervolgens moet de dosering iedere 5-7 dagen worden verhoogd. Zolang de patiënten geen last krijgen van niet te verdragen bijwerkingen, dient de dosis te worden getitreerd om een maximaal therapeutisch effect te verkrijgen.

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

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

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

Onderhoudsbehandeling:

De individuele dosis pramipexol dient tussen 0,264 mg base (0,375 mg zout) en maximaal 3,3 mg base (4,5 mg zout) per dag te liggen. In belangrijke studies werd tijdens de oplopende dosering effectiviteit aangetoond vanaf een dagelijkse dosis van 1,1 mg base (1,5 mg zout). Verdere aanpassingen van de dosering dienen te worden gedaan aan de hand van zowel de klinische respons als het optreden van bijwerkingen. In klinische studies werd ongeveer 5% van de patiënten behandeld met doses lager dan 1,1 mg base (1,5 mg zout). In het gevorderde stadium van de ziekte van Parkinson kunnen doses hoger dan 1,1 mg (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 0,54 mg base (0,75 mg zout) per dag totdat de dagelijkse dosis is afgenomen tot 0,54 mg base (0,75 mg zout). Nadien dient de dosis te worden afgebouwd met 0,264 mg base (0,375 mg zout) per dag (zie rubriek 4.4).

Dosering bij patiënten met nierinsufficiëntie

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

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

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

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

Als de nierfunctie tijdens de onderhoudsbehandeling verslechtert, dient de dagdosering van SIFROL te worden verlaagd met hetzelfde percentage als de afname in de creatinineklaring. Dat wil dus zeggen wanneer de creatinineklaring afneemt met 30%, dient tevens de dagdosering van SIFROL met 30% te worden verlaagd. De dagdosering kan worden toegediend in twee aparte doses indien de

creatinineklaring tussen 20 en 50 ml/min is en als een enkelvoudige dosis indien de klaring minder dan 20 ml/min bedraagt.

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.

Restless Legs Syndroom

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

De aanbevolen aanvangsdosering van SIFROL is 0,088 mg base (0,125 mg zout) éénmaal daags 2-3 uur voor het naar bed gaan. Bij patiënten die aanvullende symptomatische verlichting behoeven kan de dosis elke 4-7 dagen verhoogd worden tot een maximum van 0,54 mg base (0,75 mg zout) per dag (zoals aangegeven in de onderstaande tabel).

Doseringsschema van SIFROL		
Titratie Stap	Eénmaal daagse avond dosis (mg base)	Eénmaal daagse avond dosis (mg zout)
1	0,088	0,125
2*	0,18	0,25
3*	0,35	0,50
4*	0,54	0,75
* indien nodig		

Omdat de effectiviteit van SIFROL op lange termijn bij de behandeling van Restless Legs Syndroom niet voldoende is getest, dient de respons van de patiënt na 3 maanden te worden geëvalueerd en dient de noodzaak voor voortzetting van de behandeling te worden overwogen. Als de behandeling wordt onderbroken gedurende meer dan een paar dagen dient opnieuw met behulp van een stapsgewijs oplopend doseringsschema zoals hierboven staat beschreven te worden gestart.

Staken van de behandeling

Omdat de dagelijkse dosis voor de behandeling van het Restless Legs Syndroom niet boven de 0,54 mg base (0,75 mg zout) SIFROL uitkomt, kan de behandeling gestopt worden zonder af te bouwen. Rebound (verslechtering van symptomen na abrupt stoppen met de behandeling) kan niet worden uitgesloten.

Dosering bij patiënten met nierinsufficiëntie

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

Dosering bij patiënten met leverinsufficiëntie

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

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 tabletten 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 4.5, 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 gedragsymptomen van stoornissen in de impulsbeheersing en dwanghandelingen zoals eetaanvallen en dwangmatig winkelen kunnen optreden. Vermindering van de dosis/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).

Augmentatie

Berichten in de literatuur wijzen erop dat de behandeling van het Restless Legs Syndroom met dopaminerge geneesmiddelen kan resulteren in augmentatie. De augmentatie heeft betrekking op het eerder optreden van de symptomen in de avond (of zelfs in de namiddag), toename van de symptomen en uitbreiding van de symptomen naar andere extremiteiten. De gecontroleerde studies naar SIFROL bij patiënten met het Restless Legs Syndroom duurden over het algemeen niet lang genoeg om het fenomeen van augmentatie voldoende vast te leggen. De frequentie van augmentatie na langer gebruik van SIFROL en de geschikte behandeling van deze gevallen zijn niet onderzocht in gecontroleerde klinische studies.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Plasma-eiwitbinding

Pramipexol heeft een zeer lage plasma-eiwitbinding (< 20%) en vertoont een geringe biotransformatie in de mens. Interacties met andere geneesmiddelen die de plasma-eiwitbinding of de uitscheiding door middel van biotransformatie beïnvloeden, zijn daarom niet aannemelijk. Aangezien anticholinergica voornamelijk via biotransformatie worden geëlimineerd, is de kans op een interactie gering. Er is echter geen onderzoek gedaan naar de interactie met anticholinergica. Er is geen farmacokinetische interactie met selegeline en levodopa.

Remmers/competitieve stoffen van het actieve renale eliminatie systeem

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 eliminatie systeem 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 van 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 4.5, 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 van 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, gedrags symptomen van stoornissen in de impulsbeheersing en dwanghandelingen als eetaanvallen, dwangmatig winkelen, hyperseksualiteit en pathologisch gokken; verwardheid, obstipatie, waanvoorstelling, 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 placebo-gecontroleerde onderzoeken, waarbij in totaal 1.923 patiënten behandeld werden met pramipexol en 1.354 patiënten placebo kregen, werden voor beide groepen frequent bijwerkingen gerapporteerd. 63% van de patiënten uit de groep die pramipexol kreeg en 52% van de patiënten uit de placebogroep meldden ten minste één bijwerking.

Tabel 1 en 2 tonen de frequentie van de bijwerkingen in de placebo-gecontroleerde onderzoeken bij de ziekte van Parkinson en Restless Legs Syndroom. De bijwerkingen vermeld staan in deze tabellen zijn 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 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 ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Ziekte van Parkinson, meest voorkomende bijwerkingen

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

Tabel 1: Ziekte van Parkinson

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Soms	pneumonie
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
Maagdarmstelselaandoeningen	
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

Restless Legs Syndroom, meest voorkomende bijwerkingen

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

Tabel 2: Restless Legs Syndroom

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Niet bekend	pneumonie
Psychische stoornissen	
Vaak	abnormale dromen, slapeloosheid
Soms	verwardheid, hallucinaties, libidostoonnis, rusteloosheid
Niet bekend	gedragssymptomen van stoornissen in de impulsbeheersing en dwanghandelingen zoals eetaanvallen, dwangmatig winkelen, hyperseksualiteit, en pathologisch gokken; waanvoorstellingen, hyperfagie, paranoia
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak	duizeligheid, hoofdpijn, slaperigheid
Soms	plotseling opkomen van slaap, syncope
Niet bekend	geheugenverlies, dyskinesie, hyperkinesie
Oogaandoeningen	
Soms	visuele stoornissen inclusief wazig zien en verminderde visuele scherpte
Bloedvataandoeningen	
Soms	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
Soms	perifeer oedeem
Onderzoeken	
Soms	gewichtsafname, gewichtstoename

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).

Libidostoonnis

Pramipexol kan in sommige gevallen geassocieerd worden met libidostoonnis (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-control onderzoek onder 3.090 patiënten met de ziekte van Parkinson, bleek dat 13,6% van alle patiënten die een dopaminerge of niet-dopaminerge

behandeling kregen symptomen van stoornissen in de impulsbeheersing had vertoond gedurende de voorafgaande zes maanden. Waarneembare uitingen bestonden uit pathologisch gokken, dwangmatig winkelen, eetaanvallen, en dwangmatig seksueel gedrag (hyperseksualiteit). Mogelijke onafhankelijke risicofactoren voor stoornissen in de impulsbeheersing zijn dopaminerge behandelingen en hogere doses van dopaminerge behandeling, jongere leeftijd (≤ 65 jaar), niet getrouwd zijn en zelf gemelde familiegeschiedenis van gokgedrag.

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 de 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.

Het werkingsmechanisme van pramipexol bij de behandeling van het Restless Legs Syndroom is niet bekend. Neurofarmacologisch bewijs duidt op betrokkenheid van het primaire dopaminerge systeem.

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.

Klinische studies bij de ziekte van Parkinson

Pramipexol verlicht de 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 dubbel blinde klinische studie stelde 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.

Klinische studies bij het Restless Legs Syndroom

De werkzaamheid van pramipexol werd geëvalueerd in vier placebo gecontroleerde klinische studies bij ongeveer 1000 patiënten met matig tot zeer ernstig idiopathisch Restless Legs Syndroom. Werkzaamheid werd aangetoond in gecontroleerde studies bij patiënten die gedurende 12 weken behandeld werden. Aanhoudende effectiviteit is niet voldoende onderzocht.

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

In een placebogecontroleerde polysomnografie studie gedurende 3 weken reduceerde SIFROL significant het aantal periodieke ledemaatbewegingen gedurende de tijd die in bed werd doorgebracht (PLMS).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Pramipexol wordt na orale toediening snel en volledig geabsorbeerd. De absolute biologische beschikbaarheid is meer dan 90% en de maximum plasmaspiegels worden tussen 1 en 3 uur bereikt. De snelheid van absorptie neemt af door voedsel inname, de mate van absorptie wordt echter niet beïnvloed. 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 (¹⁴C-gelabelde) dosis wordt uitgescheiden door de nieren, terwijl minder dan 2% in de faeces 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 Leydig cellen 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 (zout) per kg en hoger gepaard ging met retinale degeneratie bij albino ratten. Deze laatste bevinding is niet waargenomen bij gepigmenteerde ratten en ook niet in een studie van 2 jaar naar carcinogeniteit bij albino muizen of niet bij enige andere diersoort waarmee onderzoek is gedaan.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol
maïszetmeel
colloidaal kiezelzuur (watervrij)
povidon K 25
magnesiumstearaat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

OPA/aluminium/PVC-aluminium blisterverpakking.
Elke blisterverpakking bevat 10 tabletten.
Doosje met 3 of 10 blisterverpakkingen (30 of 100 tabletten).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Duitsland

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

EU/1/97/050/003-004

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.emea.europa.eu/>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

SIFROL 0,35 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 0,5 mg pramipexoldihydrochloride-monohydraat, wat overeenkomt met 0,35 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

De tabletten zijn wit, plat en ovaal van vorm, met aan beide kanten een breukstreep en zijn voorzien van een code (op één kant staat de code P8 en op de andere kant staat het bedrijfslogo van Boehringer Ingelheim.)

De tabletten kunnen verdeeld worden in gelijke helften.

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).

SIFROL is geïndiceerd als symptomatische behandeling van matig tot ernstig idiopathisch Restless Legs Syndroom in doseringen tot 0,54 mg base (0,75 mg zout) (zie rubriek 4.2).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Ziekte van Parkinson

De tabletten dienen oraal met water te worden ingenomen, al dan niet met voedsel. De dagdosering wordt in 3 gelijke doses verdeeld over de dag toegediend.

Aanvang van de behandeling:

Doseringen dienen stapsgewijs te worden opgebouwd, te beginnen met een aanvangsdosering van 0,264 mg base (0,375 mg zout) per dag en vervolgens moet de dosering iedere 5-7 dagen worden verhoogd. Zolang de patiënten geen last krijgen van niet te verdragen bijwerkingen, dient de dosis te worden getitreerd om een maximaal therapeutisch effect te verkrijgen.

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

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

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

Onderhoudsbehandeling:

De individuele dosis pramipexol dient tussen 0,264 mg base (0,375 mg zout) en maximaal 3,3 mg base (4,5 mg zout) per dag te liggen. In belangrijke studies werd tijdens de oplopende dosering effectiviteit aangetoond vanaf een dagelijkse dosis van 1,1 mg base (1,5 mg zout). Verdere aanpassingen van de dosering dienen te worden gedaan aan de hand van zowel de klinische respons als het optreden van bijwerkingen. In klinische studies werd ongeveer 5% van de patiënten behandeld met doses lager dan 1,1 mg base (1,5 mg zout). In het gevorderde stadium van de ziekte van Parkinson kan het gebruik van pramipexoldoses hoger dan 1,1 mg base (1,5 mg het 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 0,54 mg base (0,75 mg zout) per dag totdat de dagelijkse dosis is afgenomen tot 0,54 mg base (0,75 mg zout). Nadien dient de dosis te worden afgebouwd met 0,264 mg base (0,375 mg zout) per dag (zie rubriek 4.4).

Dosering bij patiënten met nierinsufficiëntie

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

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

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

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

Als de nierfunctie tijdens de onderhoudsbehandeling verslechtert, dient de dagdosering van SIFROL te worden verlaagd met hetzelfde percentage als de afname in de creatinineklaring. Dat wil dus zeggen wanneer de creatinineklaring afneemt met 30%, dient tevens de dagdosering van SIFROL met 30% te worden verlaagd. De dagdosering kan worden toegediend in twee aparte doses indien de

creatinineklaring tussen 20 en 50 ml/min is en als een enkelvoudige dosis indien de klaring minder dan 20 ml/min bedraagt.

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.

Restless Legs Syndroom

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

De aanbevolen aanvangsdosering van SIFROL is 0,088 mg base (0,125 mg zout) éénmaal daags 2-3 uur voor het naar bed gaan. Bij patiënten die aanvullende symptomatische verlichting behoeven kan de dosis elke 4-7 dagen verhoogd worden tot een maximum van 0,54 mg base (0,75 mg zout) per dag (zoals aangegeven in de onderstaande tabel).

Doseringsschema van SIFROL		
Titratie Stap	Eénmaal daagse avond dosis (mg base)	Eénmaal daagse avond dosis (mg zout)
1	0,088	0,125
2*	0,18	0,25
3*	0,35	0,50
4*	0,54	0,75
* indien nodig		

Omdat de effectiviteit van SIFROL op lange termijn bij de behandeling van Restless Legs Syndroom niet voldoende is getest, dient de respons van de patiënt na 3 maanden te worden geëvalueerd en dient de noodzaak voor voortzetting van de behandeling te worden overwogen. Als de behandeling wordt onderbroken gedurende meer dan een paar dagen dient opnieuw met behulp van een stapsgewijs oplopend doseringsschema zoals hierboven staat beschreven te worden gestart.

Staken van de behandeling

Omdat de dagelijkse dosis voor de behandeling van het Restless Legs Syndroom niet boven de 0,54 mg base (0,75 mg zout) SIFROL uitkomt, kan de behandeling gestopt worden zonder af te bouwen. Rebound (verslechtering van symptomen na abrupt stoppen met de behandeling) kan niet worden uitgesloten.

Dosering bij patiënten met nierinsufficiëntie

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

Dosering bij patiënten met leverinsufficiëntie

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

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 4.5, 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 gedragsymptomen van stoornissen in de impulsbeheersing en dwanghandelingen zoals eetaanvallen en dwangmatig winkelen kunnen optreden. Vermindering van de dosis/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).

Augmentatie

Berichten in de literatuur wijzen erop dat de behandeling van het Restless Legs Syndroom met dopaminerge geneesmiddelen kan resulteren in augmentatie. De augmentatie heeft betrekking op het eerder optreden van de symptomen in de avond (of zelfs in de namiddag), toename van de symptomen en uitbreiding van de symptomen naar andere extremiteiten. De gecontroleerde studies naar SIFROL bij patiënten met het Restless Legs Syndroom duurden over het algemeen niet lang genoeg om het fenomeen van augmentatie voldoende vast te leggen. De frequentie van augmentatie na langer gebruik van SIFROL en de geschikte behandeling van deze gevallen zijn niet onderzocht in gecontroleerde klinische studies.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Plasma-eiwitbinding

Pramipexol heeft een zeer lage plasma-eiwitbinding (< 20%) en vertoont een geringe biotransformatie in de mens. Interacties met andere geneesmiddelen die de plasma-eiwitbinding of de uitscheiding door middel van biotransformatie beïnvloeden, zijn daarom niet aannemelijk. Aangezien anticholinergica voornamelijk via biotransformatie worden geëlimineerd, is de kans op een interactie gering. Er is echter geen onderzoek gedaan naar de interactie met anticholinergica. Er is geen farmacokinetische interactie met selegiline en levodopa.

Remmers/competitieve stoffen van het actieve renale eliminatie systeem

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 eliminatie systeem 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 van 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 4.5, 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 van 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, waanvoorstelling, 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 placebo-gecontroleerde onderzoeken, waarbij in totaal 1.923 patiënten behandeld werden met pramipexol en 1.354 patiënten placebo kregen, werden voor beide groepen frequent bijwerkingen gerapporteerd. 63% van de patiënten uit de groep die pramipexol kreeg en 52% van de patiënten uit de placebogroep meldden ten minste één bijwerking.

Tabel 1 en 2 tonen de frequentie van de bijwerkingen in de placebo-gecontroleerde onderzoeken bij de ziekte van Parkinson en Restless Legs Syndroom. De bijwerkingen die vermeld staan in deze tabellen zijn 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 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 ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Ziekte van Parkinson, meest voorkomende bijwerkingen

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

Tabel 1: Ziekte van Parkinson

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Soms	pneumonie
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

Restless Legs Syndroom, meest voorkomende bijwerkingen

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

Tabel 2: Restless Legs Syndroom

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

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-control onderzoek onder 3.090 patiënten met de ziekte van Parkinson, bleek dat 13,6% van alle patiënten die een dopaminerge of niet-dopaminerge

behandeling kregen, symptomen van stoornissen in de impulsbeheersing had vertoond gedurende de voorafgaande zes maanden. Waarneembare uitingen bestonden uit pathologisch gokken, dwangmatig winkelen, eetaanvallen, en dwangmatig seksueel gedrag (hyperseksualiteit). Mogelijke onafhankelijke risicofactoren voor stoornissen in de impulsbeheersing zijn dopaminerge behandelingen en hogere doses van dopaminerge behandeling, jongere leeftijd (≤ 65 jaar), niet getrouwd zijn en zelf gemelde familiegeschiedenis van gokgedrag.

4.9 Overdosering

Er is geen klinische ervaring met hoge overdosering. De verwachte bijwerkingen zijn bijwerkingen die kunnen naar verwachting 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 de 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.

Het werkingsmechanisme van pramipexol bij de behandeling van het Restless Legs Syndroom is niet bekend. Neurofarmacologisch bewijs duidt op betrokkenheid van het primaire dopaminerge systeem.

Bij vrijwilligers werd een dosis-afhankelijke 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.

Klinische studies bij de ziekte van Parkinson

Pramipexol verlicht de 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 dubbel blinde klinische studie stelde 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.

Klinische studies bij het Restless Legs Syndroom

De werkzaamheid van pramipexol werd geëvalueerd in vier placebo gecontroleerde klinische studies bij ongeveer 1000 patiënten met matig tot zeer ernstig idiopathisch Restless Legs Syndroom. Werkzaamheid werd aangetoond in gecontroleerde studies bij patiënten die gedurende 12 weken behandeld werden. Aanhoudende effectiviteit is niet voldoende onderzocht.

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

In een placebogecontroleerde polysomnografie studie gedurende 3 weken reduceerde SIFROL significant het aantal periodieke ledemaatbewegingen gedurende de tijd die in bed werd doorgebracht (PLMS).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Pramipexol wordt na orale toediening snel en volledig geabsorbeerd. De absolute biologische beschikbaarheid is meer dan 90% en de maximum plasmaspiegels worden tussen 1 en 3 uur bereikt. De snelheid van absorptie neemt af door voedsel inname, de mate van absorptie wordt echter niet beïnvloed. 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 (¹⁴C-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 Leydig cellen 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 (zout) per kg en hoger gepaard ging met retinale degeneratie bij albino ratten. Deze laatste bevinding is niet waargenomen bij gepigmenteerde ratten en ook niet in een studie van 2 jaar naar carcinogeniteit bij albino muizen of bij enige andere diersoort waarmee onderzoek is gedaan.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol
maïszetmeel
colloidaal kiezelzuur (watervrij)
povidon K 25
magnesiumstearaat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar .

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

OPA/aluminium/PVC-aluminium blisterverpakking.
Elke blisterverpakking bevat 10 tabletten.
Doosje met 3 of 10 blisterverpakkingen (30 of 100 tabletten).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Duitsland

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

EU/1/97/050/011-012

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.emea.europa.eu/>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

SIFROL 0,7 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 1,0 mg pramipexoldihydrochloride-monohydraat, wat overeenkomt met 0,7 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

De tabletten zijn wit, plat en rond van vorm, met aan beide kanten een breukstreep, en zijn voorzien van een code (op één kant staat de code P9 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).

SIFROL is geïndiceerd als symptomatische behandeling van matig tot ernstig idiopathisch Restless Legs Syndroom in doseringen tot 0,54 mg base (0,75 mg zout) (zie rubriek 4.2).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Ziekte van Parkinson

De tabletten dienen oraal met water te worden ingenomen, al dan niet met voedsel. De dagdosering wordt in 3 gelijke doses verdeeld over de dag toegediend.

Aanvang van de behandeling:

Doseringen dienen stapsgewijs te worden opgebouwd, te beginnen met een aanvangsdosering van 0,264 mg base (0,375 mg zout) per dag en vervolgens moet de dosering iedere 5-7 dagen worden verhoogd. Zolang de patiënten geen last krijgen van niet te verdragen bijwerkingen, dient de dosis te worden getitreerd om een maximaal therapeutisch effect te verkrijgen.

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

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

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

Onderhoudsbehandeling:

De individuele dosis pramipexol dient tussen 0,264 mg base (0,375 mg zout) en maximaal 3,3 mg base (4,5 mg zout) per dag te liggen. In belangrijke studies werd tijdens de oplopende dosering effectiviteit aangetoond vanaf een dagelijkse dosis van 1,1 mg base (1,5 mg zout). Verdere aanpassingen van de dosering dienen te worden gedaan aan de hand van zowel de klinische respons als het optreden van bijwerkingen. In klinische studies werd ongeveer 5% van de patiënten behandeld met doses lager dan 1,1 mg base (1,5 mg zout). In het gevorderde stadium van de ziekte van Parkinson kan het gebruik van pramipexoldoses hoger dan 1,1 mg base (1,5 mg zout) per dag van nut zijn bij patiënten bij wie een reductie van de hoeveelheid levodopa wordt beoogd. Aangeraden wordt om zowel tijdens de dosisverhoging als tijdens de onderhoudsbehandeling met 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 0,54 mg base (0,75 mg zout) per dag totdat de dagelijkse dosis is afgenomen tot 0,54 mg base (0,75 mg zout). Nadien dient de dosis te worden afgebouwd met 0,264 mg base (0,375 mg zout) per dag (zie rubriek 4.4).

Dosering bij patiënten met nierinsufficiëntie

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

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

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

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

Als de nierfunctie tijdens de onderhoudsbehandeling verslechtert, dient de dagdosering van SIFROL te worden verlaagd met hetzelfde percentage als de afname in de creatinineklaring. Dat wil dus zeggen wanneer de creatinineklaring afneemt met 30%, dient tevens de dagdosering van SIFROL met 30% te worden verlaagd. De dagdosering kan worden toegediend in twee aparte doses indien de

creatinineklaring tussen 20 en 50 ml/min is en als een enkelvoudige dosis indien de klaring minder dan 20 ml/min bedraagt.

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.

Restless Legs Syndroom

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

De aanbevolen aanvangsdosering van SIFROL is 0,088 mg base (0,125 mg zout) éénmaal daags 2-3 uur voor het naar bed gaan. Bij patiënten die aanvullende symptomatische verlichting behoeven kan de dosis elke 4-7 dagen verhoogd worden tot een maximum van 0,54 mg base (0,75 mg zout) per dag (zoals aangegeven in de onderstaande tabel).

Doseringsschema van SIFROL		
Titratie Stap	Eénmaal daagse avond dosis (mg base)	Eénmaal daagse avond dosis (mg zout)
1	0,088	0,125
2*	0,18	0,25
3*	0,35	0,50
4*	0,54	0,75
* indien nodig		

Omdat de effectiviteit van SIFROL op lange termijn bij de behandeling van Restless Legs Syndroom niet voldoende is getest, dient de respons van de patiënt na 3 maanden te worden geëvalueerd en dient de noodzaak voor voortzetting van de behandeling te worden overwogen. Als de behandeling wordt onderbroken gedurende meer dan een paar dagen dient opnieuw met behulp van een stapsgewijs oplopend doseringsschema zoals hierboven staat beschreven te worden gestart.

Staken van de behandeling

Omdat de dagelijkse dosis voor de behandeling van het Restless Legs Syndroom niet boven de 0,54 mg base (0,75 mg zout) SIFROL uitkomt, kan de behandeling gestopt worden zonder af te bouwen. Rebound (verslechtering van symptomen na abrupt stoppen met de behandeling) kan niet worden uitgesloten.

Dosering bij patiënten met nierinsufficiëntie

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

Dosering bij patiënten met leverinsufficiëntie

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

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 4.5, 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 gedragsymptomen van stoornissen in de impulsbeheersing en dwanghandelingen zoals eetaanvallen en dwangmatig winkelen kunnen optreden. Vermindering van de dosis/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).

Augmentatie

Berichten in de literatuur wijzen erop dat de behandeling van het Restless Legs Syndroom met dopaminerge geneesmiddelen kan resulteren in augmentatie. De augmentatie heeft betrekking op het eerder optreden van de symptomen in de avond (of zelfs in de namiddag), toename van de symptomen en uitbreiding van de symptomen naar andere extremiteiten. De gecontroleerde studies naar SIFROL bij patiënten met het Restless Legs Syndroom duurden over het algemeen niet lang genoeg om het fenomeen van augmentatie voldoende vast te leggen. De frequentie van augmentatie na langer gebruik van SIFROL en de geschikte behandeling van deze gevallen zijn niet onderzocht in gecontroleerde klinische studies.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Plasma-eiwitbinding

Pramipexol heeft een zeer lage plasma-eiwitbinding (< 20%) en vertoont een geringe biotransformatie in de mens. Interacties met andere geneesmiddelen die de plasma-eiwitbinding of de uitscheiding door middel van biotransformatie beïnvloeden, zijn daarom niet aannemelijk. Aangezien anticholinergica voornamelijk via biotransformatie worden geëlimineerd, is de kans op een interactie gering. Er is echter geen onderzoek gedaan naar de interactie met anticholinergica. Er is geen farmacokinetische interactie met selegiline en levodopa.

Remmers/competitieve stoffen van het actieve renale eliminatie systeem

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 eliminatie systeem 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 van 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 4.5, 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 van 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, waanvoorstelling, 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 placebo-gecontroleerde onderzoeken, waarbij in totaal 1.923 patiënten behandeld werden met pramipexol en 1.354 patiënten placebo kregen, werden voor beide groepen frequent bijwerkingen gerapporteerd. 63% van de patiënten uit de groep die pramipexol kreeg en 52% van de patiënten uit de placebogroep meldden ten minste één bijwerking.

Tabel 1 en 2 tonen de frequentie van de bijwerkingen in de placebo-gecontroleerde onderzoeken bij de ziekte van Parkinson en Restless Legs Syndroom. De bijwerkingen die vermeld staan in deze tabellen zijn 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 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 ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Ziekte van Parkinson, meest voorkomende bijwerkingen

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

Tabel 1: Ziekte van Parkinson

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Soms	pneumonie
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
Maagdarmstelselaandoeningen	
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

Restless Legs Syndroom, meest voorkomende bijwerkingen

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

Tabel 2: Restless Legs Syndroom

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Niet bekend	pneumonie
Psychische stoornissen	
Vaak	abnormale dromen, slapeloosheid
Soms	verwardheid, hallucinaties, libidostoornis, rusteloosheid
Niet bekend	gedragssymptomen van stoornissen in de impulsbeheersing en dwanghandelingen zoals eetaanvallen, dwangmatig winkelen, hyperseksualiteit, en pathologisch gokken; waanvoorstellingen, hyperfagie, paranoia
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak	duizeligheid, hoofdpijn, slaperigheid
Soms	plotseling opkomen van slaap, syncope
Niet bekend	geheugenverlies, dyskinesie, hyperkinesie
Oogaandoeningen	
Soms	visuele stoornissen inclusief wazig zien en verminderde visuele scherpte
Bloedvataandoeningen	
Soms	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
Soms	perifeer oedeem
Onderzoeken	
Soms	gewichtsafname, gewichtstoename

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-control onderzoek 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 voorafgaande zes maanden. Waarneembare uitingen bestonden uit pathologisch gokken, dwangmatig winkelen, eetaanvallen, en dwangmatig seksueel gedrag (hyperseksualiteit). Mogelijke onafhankelijke risicofactoren voor stoornissen in de impulsbeheersing zijn dopaminerge behandelingen en hogere doses van dopaminerge behandeling, jongere leeftijd (≤ 65 jaar), niet getrouwd zijn en zelf gemelde familiegeschiedenis van gokgedrag.

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 de 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.

Het werkingsmechanisme van pramipexol bij de behandeling van het Restless Legs Syndroom is niet bekend. Neurofarmacologisch bewijs duidt op betrokkenheid van het primaire dopaminerge systeem.

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.

Klinische studies bij de ziekte van Parkinson

Pramipexol verlicht de 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 dubbel blinde 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.

Klinische studies bij het Restless Legs Syndroom

De werkzaamheid van pramipexol werd geëvalueerd in vier placebo gecontroleerde klinische studies bij ongeveer 1000 patiënten met matig tot zeer ernstig idiopathisch Restless Legs Syndroom. Werkzaamheid werd aangetoond in gecontroleerde studies bij patiënten die gedurende 12 weken behandeld werden. Aanhoudende effectiviteit is niet voldoende onderzocht.

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

In een placebogecontroleerde polysomnografie studie gedurende 3 weken reduceerde SIFROL significant het aantal periodieke ledemaatbewegingen gedurende de tijd die in bed werd doorgebracht (PLMS).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Pramipexol wordt na orale toediening snel en volledig geabsorbeerd. De absolute biologische beschikbaarheid is meer dan 90% en de maximum plasmaspiegels worden tussen 1 en 3 uur bereikt. De snelheid van absorptie neemt af door voedsel inname, de mate van absorptie wordt echter niet beïnvloed. 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 (¹⁴C-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 Leydig cellen 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 (zout) per kg en hoger gepaard ging met retinale degeneratie bij albino ratten. Deze laatste bevinding is niet waargenomen bij gepigmenteerde ratten en ook niet in een studie van 2 jaar naar carcinogeniteit bij albino muizen of bij enige andere diersoort waarmee onderzoek is gedaan.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol
maïszetmeel
colloidaal kiezelzuur (watervrij)
povidon K 25
magnesiumstearaat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar .

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

OPA/aluminium/PVC-aluminium blisterverpakking.
Elke blisterverpakking bevat 10 tabletten.
Doosje met 3 of 10 blisterverpakkingen (30 of 100 tabletten).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Duitsland

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

EU/1/97/050/005-006

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.emea.europa.eu/>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

SIFROL 1,1 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 1,5 mg pramipexoldihydrochloride-monohydraat, wat overeenkomt met 1,1 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

De tabletten zijn wit, plat en rond van vorm, met aan beide kanten een breukstreep, en zijn voorzien van een code (op één kant staat de code P11 en op de andere kant staat het bedrijfslogo van Boehringer Ingelheim).

De tabletten kunnen verdeeld worden in gelijke helften.

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).

SIFROL is geïndiceerd als symptomatische behandeling van matig tot ernstig idiopathisch Restless Legs Syndroom in doseringen tot 0,54 mg base (0,75 mg zout) (zie rubriek 4.2).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Ziekte van Parkinson

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

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

Aanvang van de behandeling:

Doseringen dienen stapsgewijs te worden opgebouwd, te beginnen met een aanvangsdosering van 0,264 mg base (0,375 mg zout) per dag en vervolgens moet de dosering iedere 5-7 dagen worden verhoogd. Zolang de patiënten geen last krijgen van niet te verdragen bijwerkingen, dient de dosis te worden getitreerd om een maximaal therapeutisch effect te verkrijgen.

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

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

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

Onderhoudsbehandeling:

De individuele dosis pramipexol dient tussen 0,264 mg base (0,375 mg zout) en maximaal 3,3 mg base (4,5 mg zout) per dag te liggen. In belangrijke studies werd tijdens de oplopende dosering effectiviteit aangetoond vanaf een dagelijkse dosis van 1,1 mg base (1,5 mg zout). Verdere aanpassingen van de dosering dienen te worden gedaan aan de hand van zowel de klinische respons als het optreden van bijwerkingen. In klinische studies werd ongeveer 5% van de patiënten behandeld met doses lager dan 1,1 mg base (1,5 mg zout). In het gevorderde stadium van de ziekte van Parkinson kan het gebruik van pramipexoldoses hoger dan 1,1 mg base (1,5 mg zout) per dag van nut zijn bij patiënten bij wie een reductie van de hoeveelheid levodopa wordt beoogd. Aangeraden wordt om zowel tijdens de dosisverhoging als tijdens de onderhoudsbehandeling met 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 0,54 mg base (0,75 mg zout) per dag totdat de dagelijkse dosis is afgenomen tot 0,54 mg base (0,75 mg zout). Nadien dient de dosis te worden afgebouwd met 0,264 mg base (0,375 mg zout) per dag (zie rubriek 4.4).

Dosering bij patiënten met nierinsufficiëntie

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

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

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

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

Als de nierfunctie tijdens de onderhoudsbehandeling verslechtert, dient de dagdosering van SIFROL te worden verlaagd met hetzelfde percentage als de afname in de creatinineklaring. Dat wil dus zeggen wanneer de creatinineklaring afneemt met 30%, dient tevens de dagdosering van SIFROL met 30% te worden verlaagd. De dagdosering kan worden toegediend in twee aparte doses indien de

creatinineklaring tussen 20 en 50 ml/min is en als een enkelvoudige dosis indien de klaring minder dan 20 ml/min bedraagt.

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.

Restless Legs Syndroom

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

De aanbevolen aanvangsdosering van SIFROL is 0,088 mg base (0,125 mg zout) éénmaal daags 2-3 uur voor het naar bed gaan. Bij patiënten die aanvullende symptomatische verlichting behoeven kan de dosis elke 4-7 dagen verhoogd worden tot een maximum van 0,54 mg base (0,75 mg zout) per dag (zoals aangegeven in de onderstaande tabel).

Doseringsschema van SIFROL		
Titratie Stap	Eénmaal daagse avond dosis (mg base)	Eénmaal daagse avond dosis (mg zout)
1	0,088	0,125
2*	0,18	0,25
3*	0,35	0,50
4*	0,54	0,75
* indien nodig		

Omdat de effectiviteit van SIFROL op lange termijn bij de behandeling van Restless Legs Syndroom niet voldoende is getest, dient de respons van de patiënt na 3 maanden te worden geëvalueerd en dient de noodzaak voor voortzetting van de behandeling te worden overwogen. Als de behandeling wordt onderbroken gedurende meer dan een paar dagen dient opnieuw met behulp van een stapsgewijs oplopend doseringsschema zoals hierboven staat beschreven te worden gestart.

Staken van de behandeling

Omdat de dagelijkse dosis voor de behandeling van het Restless Legs Syndroom niet boven de 0,54 mg base (0,75 mg zout) SIFROL uitkomt, kan de behandeling gestopt worden zonder af te bouwen. Rebound (verslechtering van symptomen na abrupt stoppen met de behandeling) kan niet worden uitgesloten.

Dosering bij patiënten met nierinsufficiëntie

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

Dosering bij patiënten met leverinsufficiëntie

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

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 4.5, 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 gedragsymptomen van stoornissen in de impulsbeheersing en dwanghandelingen zoals eetaanvallen en dwangmatig winkelen kunnen optreden. Vermindering van de dosis/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).

Augmentatie

Berichten in de literatuur wijzen erop dat de behandeling van het Restless Legs Syndroom met dopaminerge geneesmiddelen kan resulteren in augmentatie. De augmentatie heeft betrekking op het eerder optreden van de symptomen in de avond (of zelfs in de namiddag), toename van de symptomen en uitbreiding van de symptomen naar andere extremiteiten. De gecontroleerde studies naar SIFROL bij patiënten met het Restless Legs Syndroom duurden over het algemeen niet lang genoeg om het fenomeen van augmentatie voldoende vast te leggen. De frequentie van augmentatie na langer gebruik van SIFROL en de geschikte behandeling van deze gevallen zijn niet onderzocht in gecontroleerde klinische studies.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Plasma-eiwitbinding

Pramipexol heeft een zeer lage plasma-eiwitbinding (< 20%) en vertoont een geringe biotransformatie in de mens. Interacties met andere geneesmiddelen die de plasma-eiwitbinding of de uitscheiding door middel van biotransformatie beïnvloeden, zijn daarom niet aannemelijk. Aangezien anticholinergica voornamelijk via biotransformatie worden geëlimineerd, is de kans op een interactie gering. Er is echter geen onderzoek gedaan naar de interactie met anticholinergica. Er is geen farmacokinetische interactie met selegiline en levodopa.

Remmers/competitieve stoffen van het actieve renale eliminatie systeem

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 eliminatie systeem 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 van 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 4.5, 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 als 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 van 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, waanvoorstelling, 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 placebo-gecontroleerde onderzoeken, waarbij in totaal 1.923 patiënten behandeld werden met pramipexol en 1.354 patiënten placebo kregen, werden voor beide groepen frequent bijwerkingen gerapporteerd. 63% van de patiënten uit de groep die pramipexol kreeg en 52% van de patiënten uit de placebogroep meldden ten minste één bijwerking.

Tabel 1 en 2 tonen de frequentie zien van de bijwerkingen in de placebo-gecontroleerde onderzoeken bij de ziekte van Parkinson en Restless Legs Syndroom. De bijwerkingen die vermeld staan in deze tabellen zijn bijwerkingen die optraden bij minstens 0,1% van de met pramipexol behandelde patiënten en significant vaker werden gemeld bij patiënten uit de pramipexolgroep dan bij patiënten uit de placebogroep, of die gezien werden als klinisch relevante bijwerking. De meerderheid van de 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 ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Ziekte van Parkinson, meest voorkomende bijwerkingen

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

Tabel 1: Ziekte van Parkinson

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Soms	pneumonie
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
Maagdarmstelselaandoeningen	
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

Restless Legs Syndroom, meest voorkomende bijwerkingen

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

Tabel 2: Restless Legs Syndroom

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Niet bekend	pneumonie
Psychische stoornissen	
Vaak	abnormale dromen, slapeloosheid
Soms	verwardheid, hallucinaties, libidostoornis, rusteloosheid
Niet bekend	gedragssymptomen van stoornissen in de impulsbeheersing en dwanghandelingen zoals eetaanvallen, dwangmatig winkelen, hyperseksualiteit, en pathologisch gokken; waanvoorstellingen, hyperfagie, paranoia
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak	duizeligheid, hoofdpijn, slaperigheid
Soms	plotseling opkomen van slaap, syncope
Niet bekend	geheugenverlies, dyskinesie, hyperkinesie
Oogaandoeningen	
Soms	visuele stoornissen inclusief troebel zien en verminderde visuele scherpte
Bloedvataandoeningen	
Soms	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
Soms	perifeer oedeem
Onderzoeken	
Soms	gewichtsafname, gewichtstoename

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-control onderzoek onder 3.090 patiënten met de ziekte van Parkinson, bleek dat 13,6% van alle patiënten die een dopaminerge of niet-dopaminerge

behandeling kregen, symptomen van stoornissen in de impulsbeheersing had vertoond gedurende de voorafgaande zes maanden. Waarneembare uitingen bestonden uit pathologisch gokken, dwangmatig winkelen, eetaanvallen, en dwangmatig seksueel gedrag (hyperseksualiteit). Mogelijke onafhankelijke risicofactoren voor stoornissen in de impulsbeheersing zijn dopaminerge behandelingen en hogere doses van dopaminerge behandeling, jongere leeftijd (≤ 65 jaar), niet getrouwd zijn en zelf gemelde familiegeschiedenis van gokgedrag.

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 de 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.

Het werkingsmechanisme van pramipexol bij de behandeling van het Restless Legs Syndroom is niet bekend. Neurofarmacologisch bewijs duidt op betrokkenheid van het primaire dopaminerge systeem.

Bij vrijwilligers werd een dosis-afhankelijke 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.

Klinische studies bij de ziekte van Parkinson

Pramipexol verlicht de 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 dubbel blinde klinische studie stelde pramipexol het optreden van bewegingsstoornissen significant uit en verminderde het voorkomen van bewegingsstoornissen in vergelijking met de uitgangsbehandeling met levodopa. Dit vertraagde optreden van bewegingsstoornissen met pramipexol dient te worden afgewogen tegen de verbetering

in de bewegingscoördinatie met levodopa (gemeten aan de hand van de gemiddelde verandering in de UPDRS-score). De totale incidentie van hallucinaties en slaperigheid was in het algemeen hoger in de titratiefase met pramipexol. Er was echter geen significant verschil tijdens de onderhoudsfase. Deze punten moeten in overweging worden genomen bij het starten van pramipexolbehandeling bij patiënten met de ziekte van Parkinson.

Klinische studies bij het Restless Legs Syndroom

De werkzaamheid van pramipexol werd geëvalueerd in vier placebo gecontroleerde klinische studies bij ongeveer 1000 patiënten met matig tot zeer ernstig idiopathisch Restless Legs Syndroom. Werkzaamheid werd aangetoond in gecontroleerde studies bij patiënten die gedurende 12 weken behandeld werden. Aanhoudende effectiviteit is niet voldoende onderzocht.

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

In een placebogecontroleerde polysomnografie studie gedurende 3 weken reduceerde SIFROL significant het aantal periodieke ledemaatbewegingen gedurende de tijd die in bed werd doorgebracht (PLMS).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Pramipexol wordt na orale toediening snel en volledig geabsorbeerd. De absolute biologische beschikbaarheid is meer dan 90% en de maximum plasmaspiegels worden tussen 1 en 3 uur bereikt. De snelheid van absorptie neemt af door voedsel inname, de mate van absorptie wordt echter niet beïnvloed. 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 (¹⁴C-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 Leydig cellen 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 (zout) per kg en hoger gepaard ging met retinale degeneratie bij albino ratten. Deze laatste bevinding is niet waargenomen bij gepigmenteerde ratten en ook niet in een studie van 2 jaar naar carcinogeniteit bij albino muizen of bij enige andere diersoort waarmee onderzoek is gedaan.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol
maïszetmeel
colloidaal kiezelzuur (watervrij)
povidon K 25
magnesiumstearaat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar .

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

OPA/aluminium/PVC-aluminium blisterverpakking.
Elke blisterverpakking bevat 10 tabletten.
Doosje met 3 of 10 blisterverpakkingen (30 of 100 tabletten).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Duitsland

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

EU/1/97/050/009-010

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.emea.europa.eu/>.