1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

SIFROL® 0,088 mg tabletten
SIFROL® 0,18 mg tabletten
SIFROL® 0,35 mg tabletten
SIFROL® 0,7 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

SIFROL 0,088 mg tabletten
Elke tablet bevat 0,125 mg pramipexoldihydrochloride-monohydraat, wat overeenkomt met 0,088 mg pramipexol.

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

SIFROL 0,35 mg tabletten
Elke tablet bevat 0,5 mg pramipexoldihydrochloride-monohydraat, wat overeenkomt met 0,35 mg pramipexol.

SIFROL 0,7 mg tabletten
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 de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

SIFROL 0,088 mg tabletten
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).

SIFROL 0,18 mg tabletten
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 worden verdeeld in gelijke helften.

SIFROL 0,35 mg tabletten
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 worden verdeeld in gelijke helften.

SIFROL 0,7 mg tabletten
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).
De tabletten kunnen worden verdeeld in gelijke helften.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Ziekte van Parkinson

De dag dosering 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 × 0,088	0,264	3 × 0,125	0,375
2	3 × 0,18	0,54	3 × 0,25	0,75
3	3 × 0,35	1,1	3 × 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 maximumdosis van 3,3 mg base (4,5 mg zout) per dag.
Er dient echter te worden opgemerkt dat de incidentie van slaperigheid toeneemt bij doseringen hoger dan 1,1 mg base (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 (zie rubriek 4.5).

Staken van de behandeling
Plotseling stoppen van een dopaminerge behandeling kan leiden tot de ontwikkeling van een maligne neuroleptisch syndroom of een dopamine-agonist onttrekkingssyndroom. Pramipexol dient te worden afgebouwd met een hoeveelheid van 0,54 mg base (0,75 mg zout) per dag totdat de dagelijkse dosis is afgenomen tot 0,54 mg base (0,75 mg zout). Nadien dient de dosis te worden afgebouwd met 0,264 mg base (0,375 mg zout) per dag (zie rubriek 4.4). Een dopamine-agonist onttrekkingssyndroom zou nog steeds kunnen optreden tijdens het afbouwen van de dosering, en een tijdelijke verhoging van de dosering zou nodig kunnen zijn alvorens het afbouwen te hervatten (zie rubriek 4.4).

Nierinsufficiëntie
De uitscheiding van pramipexol is afhankelijk van de nierfunctie. Het volgende doseringsschema wordt voorgesteld voor de start van de behandeling:

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.

Leverinsufficiëntie
Aanpassing van de dosis bij patiënten met leverinsufficiëntie is waarschijnlijk niet nodig, aangezien ongeveer 90% van de geabsorbeerde werkzame stof door de nieren wordt uitgescheiden. De mogelijke invloed van leverinsufficiëntie op de farmacokinetiek van SIFROL is echter niet onderzocht.

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

Restless Legs Syndroom

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

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

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

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

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

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

Pediatrische patiënten
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.

Tourette syndroom

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

Wijze van toediening

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

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij het voorschrijven van 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.

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

Plotseling opkomen van slaap en slaperigheid
Pramipexol is in verband gebracht met slaperigheid en episodes van een plotselinge slaapaanval, vooral bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Gevallen van een plotselinge slaapaanval gedurende de dagelijkse activiteiten, in sommige gevallen 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
Patiënten moeten regelmatig gecontroleerd worden op de ontwikkeling van stoornissen in de impulsbeheersing. Patiënten en verzorgers moeten bewust worden gemaakt dat gedragssymptomen van stoornissen in de impulsbeheersing, waaronder pathologisch gokken, toegenomen libido, hyperseksualiteit, dwangmatige uitgaven of aankopen, eetaanvallen en dwangmatig eten kunnen optreden bij patiënten die behandeld werden met dopamine-agonisten, waaronder SIFROL. Vermindering van de dosis/geleidelijk afbouwen van de dosis dient overwogen te worden als dergelijke symptomen zich voordoen.

Manie en delirium
Patiënten moeten regelmatig gecontroleerd worden op de ontwikkeling van manie en delirium. Patiënten en verzorgers moeten bewust worden gemaakt dat manie en delirium kunnen optreden bij patiënten die worden behandeld met pramipexol. Vermindering van de dosis/geleidelijk staken van de behandeling dient overwogen te worden als dergelijke symptomen zich voordoen.

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

Controle van de ogen
Aangeraden wordt om regelmatig, of wanneer zich afwijkingen 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).

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

Augmentatie van Restless Legs Syndroom
Behandeling van het Restless Legs Syndroom met pramipexol kan resulteren in augmentatie. De augmentatie heeft betrekking op het eerder optreden van de symptomen in de avond (of zelfs in de namiddag), toename van de symptomen en uitbreiding van de symptomen naar andere extremiteiten.
Het risico op augmentatie kan toenemen bij een hogere dosering. Voorafgaand aan de behandeling moeten patiënten worden geïnformeerd dat augmentatie kan optreden en moet hen geadviseerd worden dat zij contact moeten opnemen met hun arts als zij symptomen van augmentatie ervaren. Als augmentatie wordt vermoed, moet aanpassing in de dosering tot de laagste effectieve dosering, of stopzetting van pramipexol worden overwogen (zie rubriek 4.2 en 4.8).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Plasma-eiwitbinding
Pramipexol heeft een zeer lage plasma-eiwitbinding (< 20%) en vertoont een geringe biotransformatie 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 verminderde de renale klaring van pramipexol met ongeveer 34%. Dit werd waarschijnlijk veroorzaakt door remming van de renale tubulaire secretie van kationische stoffen. Geneesmiddelen die dit actieve renale eliminatie systeem afremmen of die zelf worden uitgescheiden via dit systeem, zoals cimetidine, amantadine, mexiletine, zidovudine, cisplatine, kinine en procaïnamide, kunnen dus interfereren met pramipexol waardoor een verminderde klaring van pramipexol ontstaat. Reductie van de dosis pramipexol dient te worden overwogen wanneer deze geneesmiddelen samen met SIFROL worden gegeven.

Combinatie met levodopa
Als SIFROL in combinatie met levodopa wordt gegeven, wordt geadviseerd om tijdens het verhogen van de dosis SIFROL de levodopadosis te verlagen en de dosering van andere antiparkinsonmedicatie constant te houden.

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er is bij mensen geen onderzoek uitgevoerd 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 mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk, dat wil zeggen indien de mogelijke voordelen opwegen tegen het mogelijke risico voor de foetus.

Borstvoeding
Omdat behandeling met pramipexol de secretie van prolactine bij de mens remt, wordt een remming van de melkproductie verwacht. Uitscheiding van pramipexol in de moedermelk is niet onderzocht bij vrouwen. Bij ratten bleek de concentratie van aan de werkzame stof gerelateerde radioactiviteit in moedermelk hoger dan in plasma.
Aangezien er geen humane gegevens bekend zijn, mag SIFROL niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven. Wanneer het gebruik echter noodzakelijk is, moet de borstvoeding worden gestaakt.

Vruchtbaarheid
Er is geen onderzoek naar het effect op de humane vruchtbaarheid uitgevoerd. In dieronderzoek had pramipexol invloed op de oestrogene cyclus en veroorzaakte een verminderde vrouwelijke vruchtbaarheid, zoals verwacht voor een dopamineagonist. Echter, deze onderzoeken duidden niet op directe of indirecte schadelijke effecten op de mannelijke vruchtbaarheid.

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

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

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

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

De meerderheid van de bijwerkingen treedt doorgaans in het begin van de behandeling op en de meeste blijken te verdwijnen, ook als de behandeling wordt voortgezet.

Per systeem/orgaanklasse worden bijwerkingen weergegeven naar frequentie (aantal patiënten dat naar verwachting de reactie doormaakt), volgens onderstaande indeling: zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100, < 1/10); soms (≥ 1/1.000, < 1/100); zelden (≥ 1/10.000, < 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 (≥ 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

Lichaamssysteem	Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (≥ 1/1.000, < 1/100)	Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen			pneumonie		
Endocriene aandoeningen			abnormale secretie van antidiuretisch hormoon[1]		
Psychische stoornissen		slapeloosheid hallucinaties abnormale dromen verwardheid gedragssymptomen van stoornissen in de impulsbeheersing en dwanghandelingen	dwangmatig winkelen pathologisch gokken rusteloosheid hyperseksualiteit waanvoorstellingen libidostoornis paranoia delirium eetaanvallen[1] hyperfagie[1]	manie	
Zenuwstelselaandoeningen	slaperigheid duizeligheid dyskinesie	hoofdpijn	plotseling opkomen van slaap geheugenverlies hyperkinesie syncope		
Oogaandoeningen		visusstoornissen inclusief diplopie wazig zien verminderde visuele scherpte			
Hartaandoeningen			hartfalen[1]		
Bloedvataandoeningen		hypotensie			
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			dyspneu de hik		
Maagdarmstelselaandoeningen	misselijkheid	obstipatie overgeven			
Huid- en onderhuidaandoeningen			overgevoeligheid jeuk uitslag		
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen				spontane penis erectie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		vermoeidheid perifeer oedeem			dopamine-agonistonttrekkingssyndroom, inclusief apathie, angst, depressie, vermoeidheid, zweten en pijn
Onderzoeken		gewichtsafname inclusief verminderde eetlust	gewichtstoename		

[1] Deze bijwerking is waargenomen tijdens postmarketinggebruik. Met 95% zekerheid is de frequentie niet hoger dan 'soms', maar deze kan lager zijn. Een precieze schatting van de frequentie is niet mogelijk aangezien de bijwerking niet voorkwam in een database van klinisch onderzoek van 2.762 patiënten met de ziekte van Parkinson die behandeld werden met pramipexol.

Restless Legs Syndroom, meest voorkomende bijwerkingen
De meest voorkomende (≥ 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

Lichaamssysteem	Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (≥ 1/1.000, < 1/100)	Zelden (≥1/10.000, < 1/1.000)	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen			pneumonie[1]		
Endocriene aandoeningen			abnormale secretie van antidiuretisch hormoon[1]		
Psychische stoornissen		slapeloosheid abnormale dromen	rusteloosheid verwardheid hallucinaties libidostoornis waanvoorstellingen[1] hyperfagie[1] paranoia[1] manie[1] delirium[1] gedragssymptomen van stoornissen in de impulsbeheersing en dwanghandelingen[1] (zoals: dwangmatig winkelen, pathologisch gokken, hyperseksualiteit, eetaanvallen)		
Zenuwstelselaandoeningen	augmentatie van Restless Legs Syndroom	hoofdpijn duizeligheid slaperigheid	plotseling opkomen van slaap syncope dyskinesie geheugenverlies[1] hyperkinesie[1]		
Oogaandoeningen			visusstoornissen inclusief verminderde visuele scherpte diplopie wazig zien		
Hartaandoeningen			hartfalen[1]		
Bloedvataandoeningen			hypotensie		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			dyspneu de hik		
Maagdarmstelselaandoeningen	misselijkheid	obstipatie overgeven			
Huid- en onderhuidaandoeningen			overgevoeligheid jeuk uitslag		
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen				spontane penis erectie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		vermoeidheid	perifeer oedeem		dopamine-agonistonttrekkingssyndroom, inclusief apathie, angst, depressie, vermoeidheid, zweten en pijn
Onderzoeken			gewichtsafname inclusief verminderde eetlust gewichtstoename		

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

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Slaperigheid
Pramipexol wordt vaak geassocieerd met slaperigheid en wordt soms in verband gebracht met extreme slaperigheid overdag en episodes van plotseling opkomend 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
Pathologisch gokken, toegenomen libido, hyperseksualiteit, dwangmatige uitgaven of aankopen, eetaanvallen en dwangmatig eten kan optreden bij patiënten behandeld met dopamineagonisten, waaronder SIFROL (zie rubriek 4.4).

In een cross-sectionele, retrospectieve screening en case-control onderzoek onder 3.090 patiënten met de ziekte van Parkinson, bleek dat 13,6% van alle patiënten die een dopaminerge of niet-dopaminerge behandeling kregen symptomen van stoornissen in de impulsbeheersing had vertoond gedurende de voorafgaande zes maanden. 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.

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

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:
België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be
Luxemburg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Website: www.guichet.lu/pharmacovigilance

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 overdosering kunnen algemene ondersteunende maatregelen nodig zijn, alsmede het leegpompen van de maag, intraveneuze toediening van vloeistof, toediening van actieve kool en monitoring van het elektrocardiogram.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme
Pramipexol is een dopamine-agonist die met hoge selectiviteit en specificiteit aan dopamine D_2-subfamilie-receptoren bindt en een preferentiële affiniteit voor de D_3-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 dieronderzoek is aangetoond dat pramipexol de synthese, de release en de turnover van dopamine remt.

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

Farmacodynamische effecten
Bij vrijwilligers werd een dosisafhankelijke afname in prolactine waargenomen. 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 werkzaamheid en veiligheid bij de ziekte van Parkinson
Pramipexol verlicht de verschijnselen en symptomen bij patiënten met 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 werkzaamheid 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 werkzaamheid.

In een 2 jaar durende, gecontroleerde, dubbelblinde klinische studie stelde de uitgangsbehandeling met pramipexol het optreden van bewegingsstoornissen significant uit en verminderde deze behandeling het optreden van bewegingsstoornissen in vergelijking met de uitgangsbehandeling met levodopa. Dit vertraagde optreden van bewegingsstoornissen met pramipexol dient te worden afgewogen tegen de grotere verbetering in de bewegingscoördinatie met levodopa (gemeten aan de hand van de gemiddelde verandering in de UPDRS-score). De totale incidentie van hallucinaties en slaperigheid was in het algemeen hoger in de titratiefase met pramipexol. Er was echter geen significant verschil tijdens de onderhoudsfase. Deze punten moeten in overweging worden genomen bij het starten van pramipexolbehandeling bij patiënten met de ziekte van Parkinson.

Pediatrische patiënten
Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met SIFROL in alle subgroepen van pediatrische patiënten met de ziekte van Parkinson (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

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

De gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarden in de Restless Legs Syndrome Rating Scale (RLSRS) en de Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I) waren de primaire werkzaamheidsuitkomstwaarden. Voor beide primaire eindpunten werden statistisch significante verschillen waargenomen voor de pramipexoldosisgroepen 0,25 mg, 0,5 mg en 0,75 mg pramipexolzout in vergelijking met placebo. Na 12 weken van behandeling verbeterde de uitgangswaarde van de IRLS-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-responderpercentages (verbeterd, zeer sterk verbeterd) waren 51,2% en 72,0% voor respectievelijk placebo en pramipexol (verschil 20% BI 95%: 8,1%; 31,8%, p< 0,0005). Werkzaamheid werd al gezien met 0,088 mg base (0,125 mg zout) per dag na de eerste behandelingsweek.

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

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

Pediatrische patiënten
Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met SIFROL in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met Restless Legs Syndroom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Klinische werkzaamheid en veiligheid bij het Tourette syndroom
De werkzaamheid van pramipexol (0,0625-0,5 mg/dag) bij pediatrische patiënten met een leeftijd tussen de 6-17 jaar met het Tourette syndroom is geëvalueerd in een zes weken durende, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie met een flexibele dosis. In totaal werden 63 patiënten (43 op pramipexol, 20 op placebo) gerandomiseerd. Het primaire eindpunt was een verandering van de Total Tic Score (TTS) ten opzichte van baseline op de Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS). Er was geen verschil tussen pramipexol en placebo, noch voor het primaire eindpunt, noch voor enige van de secundaire werkzaamheidseindpunten, waaronder de totale YGTSS-score, Patient Global Impression of Improvement (PGI-I), Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I) of Clinical Global Impressions of Severity of Illness (CGI-S). Bijwerkingen die bij ten minste 5% van de patiënten in de pramipexolgroep voorkwamen en vaker voorkwamen bij de patiënten die met pramipexol werden behandeld dan bij patiënten die met placebo werden behandeld, waren: hoofdpijn (27,9%, placebo 25,0%), slapeloosheid (7,0%, placebo 5,0%), misselijkheid (18,6%, placebo 10,0%), braken (11,6%, placebo 0,0%), pijn in de bovenbuik (7,0%, placebo 5,0%), orthostatische hypotensie (9,3%, placebo 5,0%), myalgie (9,3%, placebo 5,0%), slaapstoornis (7,0%, placebo 0,0%), dyspneu (7,0%, placebo 0,0%) en bovenste luchtweginfectie (7,0%, placebo 5,0%). Andere significante bijwerkingen die leidden tot beëindiging van het gebruik van pramipexol studiemedicatie waren verwardheid, spraakstoornis en verslechtering van de aandoening (zie rubriek 4.2).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Pramipexol wordt na orale toediening snel en volledig geabsorbeerd. De absolute biologische beschikbaarheid is meer dan 90% en de 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.

Distributie
De eiwitbinding van pramipexol bij de mens is zeer laag (< 20%) en het verdelingsvolume is hoog (400 l). Bij ratten zijn hoge concentraties in hersenweefsel aangetroffen (ongeveer het 8-voudige van de plasmaspiegels).

Biotransformatie
Pramipexol wordt bij de mens slechts in geringe mate gemetaboliseerd.

Eliminatie
Renale klaring van onveranderd pramipexol is de belangrijkste uitscheidingsroute. Ongeveer 90% van een ^{14}C-gelabelde dosis wordt uitgescheiden door de nieren, terwijl minder dan 2% in de feces wordt aangetroffen. De totale klaring van pramipexol is ongeveer 500 ml/min; de renale klaring is ongeveer 400 ml/min. De eliminatiehalfwaardetijd (t½) 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, voornamelijk in het centrale zenuwstelsel en in de vrouwelijke voortplantingsorganen, die waarschijnlijk het gevolg zijn van een overdreven farmacodynamisch effect van het middel.

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.

Bij ratten werd een vertraging gezien in de seksuele ontwikkeling (d.w.z. loslaten van de voorhuid en openen van de vagina). De relevantie voor de mens is niet bekend.

Pramipexol was niet genotoxisch. In een studie naar de carcinogeniteit ontwikkelden mannelijke ratten hyperplasieën van de Leydigcellen en adenomen. Dit wordt toegeschreven aan het prolactine-remmende effect van pramipexol. Deze bevinding is niet klinisch relevant voor de mens. In dezelfde studie werd ook gevonden dat pramipexol in doses van 2 mg (zout) per kg en hoger gepaard ging met retinale degeneratie bij albinoratten. Deze laatste bevinding is niet waargenomen bij gepigmenteerde ratten en ook niet in een studie van 2 jaar naar carcinogeniteit bij albinomuizen of bij enige andere diersoort waarmee onderzoek is gedaan.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol
Maïszetmeel
Colloïdaal watervrij silica
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.
Doosjes 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

Geen bijzondere vereisten.

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

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Duitsland

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

SIFROL 0,088 mg tabletten
EU/1/97/050/001-002

SIFROL 0,18 mg tabletten
EU/1/97/050/003-004

SIFROL 0,35 mg tabletten
EU/1/97/050/011-012

SIFROL 0,7 mg tabletten
EU/1/97/050/005-006

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 oktober 1997
Datum van laatste verlenging: 14 oktober 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

14/03/2024

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau http://www.ema.europa.eu.