Mirapexin 2,1 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

MIRAPEXIN® 0,26 mg, tabletten met verlengde afgifte
MIRAPEXIN® 0,52 mg, tabletten met verlengde afgifte
MIRAPEXIN® 1,05 mg, tabletten met verlengde afgifte
MIRAPEXIN® 1,57 mg, tabletten met verlengde afgifte
MIRAPEXIN® 2,1 mg, tabletten met verlengde afgifte
MIRAPEXIN® 2,62 mg, tabletten met verlengde afgifte
MIRAPEXIN® 3,15 mg, tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

MIRAPEXIN 0,26 mg, tabletten met verlengde afgifte
Elke tablet met verlengde afgifte bevat 0,375 mg pramipexoldihydrochloride-monohydraat, wat overeenkomt met 0,26 mg pramipexol.

MIRAPEXIN 0,52 mg, tabletten met verlengde afgifte
Elke tablet met verlengde afgifte bevat 0,75 mg pramipexoldihydrochloride-monohydraat, wat overeenkomt met 0,52 mg pramipexol.

MIRAPEXIN 1,05 mg, tabletten met verlengde afgifte
Elke tablet met verlengde afgifte bevat 1,5 mg pramipexoldihydrochloride-monohydraat, wat overeenkomt met 1,05 mg pramipexol.

MIRAPEXIN 1,57 mg, tabletten met verlengde afgifte
Elke tablet met verlengde afgifte bevat 2,25 mg pramipexoldihydrochloride-monohydraat, wat overeenkomt met 1,57 mg pramipexol.

MIRAPEXIN 2,1 mg, tabletten met verlengde afgifte
Elke tablet met verlengde afgifte bevat 3 mg pramipexoldihydrochloride-monohydraat, wat overeenkomt met 2,1 mg pramipexol.

MIRAPEXIN 2,62 mg, tabletten met verlengde afgifte
Elke tablet met verlengde afgifte bevat 3,75 mg pramipexoldihydrochloride-monohydraat, wat overeenkomt met 2,62 mg pramipexol.

MIRAPEXIN 3,15 mg, tabletten met verlengde afgifte
Elke tablet met verlengde afgifte bevat 4,5 mg pramipexoldihydrochloride-monohydraat, wat overeenkomt met 3,15 mg pramipexol.

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte

MIRAPEXIN 0,26 mg, tabletten met verlengde afgifte
De tabletten zijn wit tot gebroken wit, rond van vorm, hebben een schuine rand en zijn voorzien van een code (op één kant staat de code P1 en op de andere kant staat het bedrijfslogo van Boehringer Ingelheim).

MIRAPEXIN 0,52 mg, tabletten met verlengde afgifte
De tabletten zijn wit tot gebroken wit, rond van vorm, hebben een schuine rand en zijn voorzien van een code (op één kant staat de code P2 en op de andere kant staat het bedrijfslogo van Boehringer Ingelheim).

MIRAPEXIN 1,05 mg, tabletten met verlengde afgifte
De tabletten zijn wit tot gebroken wit, ovaal van vorm en zijn voorzien van een code (op één kant staat de code P3 en op de andere kant staat het bedrijfslogo van Boehringer Ingelheim).

MIRAPEXIN 1,57 mg, tabletten met verlengde afgifte
De tabletten zijn wit tot gebroken wit, ovaal van vorm en zijn voorzien van een code (op één kant staat de code P12 en op de andere kant staat het bedrijfslogo van Boehringer Ingelheim).

MIRAPEXIN 2,1 mg, tabletten met verlengde afgifte
De tabletten zijn wit tot gebroken wit, ovaal van vorm en zijn voorzien van een code (op één kant staat de code P4 en op de andere kant staat het bedrijfslogo van Boehringer Ingelheim).

MIRAPEXIN 2,62 mg, tabletten met verlengde afgifte
De tabletten zijn wit tot gebroken wit, ovaal van vorm en zijn voorzien van een code (op één kant staat de code P13 en op de andere kant staat het bedrijfslogo van Boehringer Ingelheim).

MIRAPEXIN 3,15 mg, tabletten met verlengde afgifte
De tabletten zijn wit tot gebroken wit, ovaal van vorm en zijn voorzien van een code (op één kant staat de code P5 en op de andere kant staat het bedrijfslogo van Boehringer Ingelheim).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

MIRAPEXIN 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).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

MIRAPEXIN-tabletten met verlengde afgifte zijn een formulering van pramipexol die eenmaal daags oraal moet worden ingenomen.

Aanvangsbehandeling
Doseringen dienen stapsgewijs te worden opgebouwd, te beginnen met een aanvangsdosering van 0,26 mg base (0,375 mg zout) per dag en vervolgens moet de dosering iedere 5-7 dagen worden verhoogd. Zolang de patiënten geen last krijgen van niet te verdragen ongewenste bijwerkingen, dient de dosis te worden getitreerd om een maximaal therapeutisch effect te verkrijgen.

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

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

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

Onderhoudsbehandeling
De individuele dosis pramipexol dient tussen 0,26 mg base (0,375 mg zout) en maximaal 3,15 mg base (4,5 mg zout) per dag te liggen. In belangrijke studies werd tijdens de oplopende dosering werkzaamheid waargenomen vanaf een dagelijkse dosis van 1,05 mg base (1,5 mg zout). Verdere aanpassingen van de dosering dienen te worden gedaan aan de hand van zowel de klinische respons als het optreden van bijwerkingen. In klinische studies werd ongeveer 5% van de patiënten behandeld met doses lager dan 1,05 mg base (1,5 mg zout). In het gevorderde stadium van de ziekte van Parkinson kan het gebruik van pramipexoldoses hoger dan 1,05 mg base (1,5 mg zout) per dag van nut zijn bij patiënten bij wie een reductie van de hoeveelheid levodopa wordt beoogd. Aangeraden wordt om zowel tijdens de dosisverhoging als tijdens de onderhoudsbehandeling met MIRAPEXIN de dosis levodopa te verlagen, afhankelijk van de reactie van de individuele patiënt (zie rubriek 4.5).

Gemiste dosis
Wanneer de inname van een dosis wordt vergeten, moeten MIRAPEXIN-tabletten met verlengde afgifte binnen 12 uur na de gebruikelijke innametijd worden ingenomen. Na 12 uur moet de gemiste dosis worden weggelaten en de volgende dosis de volgende dag op het gebruikelijke tijdstip worden ingenomen.

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 0,52 mg base (0,75 mg zout) per dag totdat de dagelijkse dosis is afgenomen tot 0,52 mg base (0,75 mg zout). Nadien dient de dosis te worden afgebouwd met 0,26 mg base (0,375 mg zout) per dag (zie rubriek 4.4). 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 van meer dan 50 ml/min is geen reductie van de dagdosering of doseringsfrequentie nodig.

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

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

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

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 MIRAPEXIN is echter niet onderzocht.

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

Wijze van toediening

De tabletten moeten in hun geheel, samen met water, worden doorgeslikt en mogen niet gekauwd, gebroken of verpulverd worden. De tabletten mogen zowel met als zonder voedsel worden ingenomen. De inname moet elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip plaatsvinden.

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 MIRAPEXIN 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 MIRAPEXIN. 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 MIRAPEXIN. 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 MIRAPEXIN. 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 MIRAPEXIN. 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.

Resten in ontlasting
Sommige patiënten hebben gemeld dat er resten in feces voorkwamen, die kunnen lijken op intacte MIRAPEXIN-tabletten met verlengde afgifte. Als patiënten zo'n waarneming melden, dient de arts de respons van de patiënt op de therapie opnieuw te evalueren.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Remmers/competitieve stoffen van het actieve renale eliminatiesysteem
Bij gelijktijdige toediening van cimetidine 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 MIRAPEXIN worden gegeven.

Combinatie met levodopa
Als MIRAPEXIN in combinatie met levodopa wordt gegeven, wordt geadviseerd om tijdens het verhogen van de dosis MIRAPEXIN de levodopadosis te verlagen en de dosis 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). MIRAPEXIN 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 MIRAPEXIN 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

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

Hallucinaties en slaperigheid kunnen voorkomen.

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

4.8 Bijwerkingen

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

De 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).

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

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 borst-aandoeningen				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.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Slaperigheid
Pramipexol wordt vaak geassocieerd met slaperigheid en wordt soms in verband gebracht met extreme slaperigheid overdag en plotseling opkomen

van slaap (zie ook rubriek 4.4).

Libidostoornissen
Pramipexol kan in sommige gevallen geassocieerd worden met libidostoornissen (toename of afname van 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 dopamine-agonisten, waaronder MIRAPEXIN (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 voorgaande zes maanden. Waarneembare uitingen bestonden uit pathologisch gokken, dwangmatig winkelen, eetaanvallen en dwangmatig seksueel gedrag (hyperseksualiteit). Mogelijke onafhankelijke risicofactoren voor stoornissen in de impulsbeheersing zijn dopaminerge behandelingen en hogere doses van dopaminerge behandeling, jongere leeftijd (≤ 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

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 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.

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

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

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

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

In een dubbelblind klinisch onderzoek met patiënten met een vroeg stadium van de ziekte van Parkinson werden de werkzaamheid en verdraagbaarheid van een directe overstap van MIRAPEXIN-tabletten naar MIRAPEXIN-tabletten met verlengde afgifte bij een gelijkblijvende dagelijkse dosering beoordeeld.
Bij 87 van de 103 patiënten die werden overgezet op MIRAPEXIN-tabletten met verlengde afgifte bleef de werkzaamheid behouden. Van deze 87 patiënten werd de dosering bij 82,8% niet aangepast, bij 13,8% verhoogd en bij 3,4% verlaagd.
Van de 16 patiënten die niet voldeden aan het criterium van het behouden van de werkzaamheid met betrekking tot de UPDRS II- en UPDRS III-score, was de verandering ten opzichte van de uitgangssituatie bij de helft niet klinisch relevant.
Slechts één patiënt die werd overgezet op MIRAPEXIN-tabletten met verlengde afgifte kreeg te maken met een geneesmiddelgerelateerde bijwerking die tot terugtrekking leidde.

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 MIRAPEXIN in alle subgroepen van pediatrische patiënten met de ziekte van Parkinson (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

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

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

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

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

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

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/kg (zout) en hoger gepaard ging met retinale degeneratie bij albinoratten. Deze laatste bevinding is niet waargenomen bij gepigmenteerde ratten en ook niet in een studie van 2 jaar naar carcinogeniteit bij albinomuizen of bij enige andere diersoort waarmee onderzoek is gedaan.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Hypromellose 2208
Maïszetmeel
Carbomeer 941
Colloïdaal watervrij silica
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.
Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

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

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

MIRAPEXIN 0,26 mg, tabletten met verlengde afgifte
EU/1/97/051/013-015

MIRAPEXIN 0,52 mg, tabletten met verlengde afgifte
EU/1/97/051/016-018

MIRAPEXIN 1,05 mg, tabletten met verlengde afgifte
EU/1/97/051/019-021

MIRAPEXIN 1,57 mg, tabletten met verlengde afgifte
EU/1/97/051/028-030

MIRAPEXIN 2,1 mg, tabletten met verlengde afgifte
EU/1/97/051/022-024

MIRAPEXIN 2,62 mg, tabletten met verlengde afgifte
EU/1/97/051/031-033

MIRAPEXIN 3,15 mg, tabletten met verlengde afgifte
EU/1/97/051/025-027

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 februari 1998
Datum van laatste verlenging: 23 februari 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

23/06/2026

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