

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Opryme 0,088 mg tabletten
Opryme 0,18 mg tabletten
Opryme 0,35 mg tabletten
Opryme 0,7 mg tabletten
Opryme 1,1 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Opryme 0,088 mg tabletten

Elke tablet bevat 0,088 mg pramipexol (als 0,125 mg pramipexoldihydrochloride-monohydraat).

Opryme 0,18 mg tabletten

Elke tablet bevat 0,18 mg pramipexol (als 0,25 mg pramipexoldihydrochloride-monohydraat).

Opryme 0,35 mg tabletten

Elke tablet bevat 0,35 mg pramipexol (als 0,5 mg pramipexoldihydrochloride-monohydraat).

Opryme 0,7 mg tabletten

Elke tablet bevat 0,7 mg pramipexol (als 1 mg pramipexoldihydrochloride-monohydraat).

Opryme 1,1 mg tabletten

Elke tablet bevat 1,1 mg pramipexol (als 1,5 mg pramipexoldihydrochloride-monohydraat).

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

Opryme 0,088 mg tabletten

Wit, rond, met schuine randen en aan één kant bedrukt met 'P6'.

Opryme 0,18 mg tabletten

Wit, ovaal, met schuine randen, aan beide kanten een breukstreep en bedrukt met 'P7' op beide helften aan één kant van de tablet. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Opryme 0,35 mg tabletten

Wit, ovaal, met schuine randen, aan beide kanten een breukstreep en bedrukt met 'P8' op beide helften aan één kant van de tablet. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Opryme 0,7 mg tabletten

Wit, rond, met schuine randen, aan beide kanten een breukstreep en bedrukt met 'P9' op beide helften aan één kant van de tablet. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Opryme 1,1 mg tabletten

Wit, rond, met schuine randen, aan beide kanten een breukstreep. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Oprymea 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).

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Ziekte van Parkinson

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

Aanvang van de behandeling

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

Oplopend doseringsschema Oprymea				
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/dag (zout) (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 (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 Oprymea 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 opgebouwd 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 opgebouwd met 0,264 mg base (0,375 mg zout) per dag (zie rubriek 4.4). Een dopamine-agonist onttrekkingssyndroom zou nog steeds kunnen optreden tijdens het afbouwen van de dosering, en een tijdelijke verhoging van de dosering zou nodig kunnen zijn alvorens het afbouwen te hervatten (zie rubriek 4.4).

Nierinsufficiëntie

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

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

Bij patiënten met een creatinineklaring tussen 20 en 50 ml/min, dient de behandeling te worden begonnen met een dagdosering van Oprymeia 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 Oprymeia 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 Oprymeia 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 Oprymeia 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 Oprymeia is echter niet onderzocht.

Pediatrische patiënten

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

Restless Legs Syndroom

De aanbevolen aanvangsdosering van Oprymeia 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 Oprymeia		
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		

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 Oprymea gestopt worden zonder af te bouwen. In een 26-weken-durend placebogecontroleerd onderzoek, werd bij 10% van de patiënten (14 van de 135) rebound RLS-symptomen (verslechtering van de hevigheid van de symptomen in vergelijking met baseline) waargenomen na abrupt stoppen met de behandeling. Dit effect was vergelijkbaar voor alle doseringen.

Nierinsufficiëntie

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

Leverinsufficiëntie

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

Pediatrische patiënten

Oprymea 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

Oprymea 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. Oprymea dient niet te worden gebruikt bij kinderen of adolescenten met het Tourette syndroom vanwege de negatieve risk/benefit balans bij deze aandoening (zie rubriek 5.1).

Wijze van toediening

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 Oprymea 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 (meestal visuele) hallucinaties kunnen optreden.

Dyskinesie

In het gevorderde stadium van de ziekte van Parkinson kan, in combinatie met levodopa, dyskinesie optreden gedurende de eerste titratie met Oprymea. 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 Oprymea. 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 Oprymea. 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 gedragsymptomen 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 pramipexol. 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 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).

Dopamine-agonistonttrekkingssyndroom (DAWS)

DAWS is gemeld bij gebruik van dopamine agonisten, waaronder pramipexol (zie rubriek 4.8). Om de behandeling bij patiënten met de ziekte van Parkinson te staken, moet pramipexol worden afgebouwd (zie rubriek 4.2). Op grond van beperkte gegevens wordt verondersteld dat patiënten met stoornissen in de impulsbeheersing en patiënten die worden behandeld met hoge dagelijkse doses en/of

cumulatieve doses van dopamine agonisten, een grotere kans hebben op de ontwikkeling van DAWS. Onttrekkingssymptomen kunnen onder meer bestaan uit apathie, angst, depressie, vermoeidheid, zweten en pijn, en deze symptomen reageren niet op levodopa. Voordat pramipexol wordt afgebouwd en gestaakt, moeten patiënten worden geïnformeerd over mogelijke onttrekkingssymptomen. Patiënten moeten zorgvuldig worden gemonitord tijdens het afbouwen en staken van pramipexol. In het geval van ernstige en/of aanhoudende onttrekkingssymptomen, kan worden overwogen om tijdelijk opnieuw pramipexol toe te dienen in de laagste effectieve dosis.

Augmentatie

Berichten in de literatuur wijzen erop dat 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. Augmentatie is specifiek onderzocht tijdens een 26-weken-durende gecontroleerde studie. Augmentatie werd bij 11,8% van de patiënten in de pramipexolgroep (N = 152) en 9,4% van de patiënten in de placebogroep (N = 149) waargenomen. Kaplan-Meier-analyse van de tijd tot augmentatie toonde geen significant verschil tussen de pramipexol- en placebogroepen.

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, 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 Oprymea worden gegeven.

Combinatie met levodopa

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

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

Antipsychotische geneesmiddelen

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is bij mensen geen onderzoek verricht naar het effect op de zwangerschap en borstvoeding. Pramipexol was niet teratogeen in ratten en konijnen maar was embryotoxisch in de rat bij doses die toxisch zijn voor de moeder (zie rubriek 5.3). Oprymea dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt tenzij dat duidelijk noodzakelijk is, dat wil zeggen indien de mogelijke voordelen opwegen

tegen de mogelijke nadelen voor de foetus.

Borstvoeding

Omdat behandeling met Oprymea 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 Oprymea niet tijdens het geven van borstvoeding te worden gebruikt. Wanneer het gebruik echter noodzakelijk is, dient de borstvoeding te worden gestaakt.

Vruchtbaarheid

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

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

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

Hallucinaties en slaperigheid kunnen voorkomen.

Patiënten die met Oprymea 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 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 ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

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/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, vooral als pramipexol te snel getitreerd wordt.

Tabel 1: Ziekte van Parkinson

Lichaams-systeem	Zeer vaak ($\geq 1/10$)	Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$)	Niet bekend
------------------	---------------------------	----------------------------------	------------------------------------	---	-------------

Infecties en parasitaire aandoeningen			pneumonie		
Endocriene aandoeningen			abnormale secretie van antidiuretisch hormoon ¹		
Psychische stoornissen		slapeloosheid hallucinaties abnormale dromen verwardheid gedrags-symptomen van stoornissen in de impuls-beheersing en dwang-handelingen	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 mediastinum-aandoeningen			dyspneu de hik		
Maagdarmlaandoeningen	misselijkheid	obstipatie overgeven			
Huid- en onderhuidaandoeningen			overgevoeligheid jeuk uitslag		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatstoornissen		vermoeidheid perifeer oedeem			dopamine-agonist-onttrekkingsyndroom, inclusief apathie, angst, depressie, vermoeidheid, zweten en pijn

Onderzoeken		gewichts-afname inclusief verminderde eetlust	gewichtstoename		
-------------	--	---	-----------------	--	--

¹ Deze bijwerking is gemeld tijdens post-marketinggebruik. Met 95% zekerheid is de frequentie niet hoger dan 'soms', maar deze kan lager zijn. Een precieze schatting van de frequentie is niet mogelijk aangezien de bijwerking niet voorkwam in een database van klinisch onderzoek van 2762 patiënten met de ziekte van Parkinson die behandeld werden met pramipexol.

Restless Legs Syndroom, meest voorkomende bijwerkingen

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

Tabel 2: Restless Legs Syndroom

Lichaamssysteem	Zeer vaak ($\geq 1/10$)	Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	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)	
Zenuwstelsel-aandoeningen		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	

Bloedvat-aandoeningen			hypotensie	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			dyspneu de hik	
Maagdarmstelsel-aandoeningen	misselijkheid	obstipatie overgeven		
Huid- en onderhuid-aandoeningen			overgevoeligheid jeuk uitslag	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		vermoeidheid	perifeer oedeem	dopamine-agonist-onttrekkingsyndroom, inclusief apathie, angst, depressie, vermoeidheid, zweten en pijn
Onderzoeken			gewichtsafname inclusief verminderde eetlust gewichtstoename	

¹ Deze bijwerking is gemeld tijdens post-marketinggebruik. Met 95% zekerheid is de frequentie niet hoger dan 'soms', maar deze kan lager zijn. Een precieze schatting van de frequentie is niet mogelijk aangezien de bijwerking niet voorkwam in een database van klinisch onderzoek van 1395 patiënten met 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 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, dwangmatig uitgeven of aankopen, eetaanvallen en dwangmatig eten kan optreden bij patiënten behandeld met dopamine-agonisten, waaronder Oprymea (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 post-marketinggebruik is hartfalen gemeld bij patiënten die pramipexol gebruikten. In een farmaco-epidemiologische studie werd pramipexolgebruik in verband gebracht met een verhoogd risico op hartfalen in vergelijking met patiënten die geen pramipexol gebruikten (waargenomen risicoverhouding 1,86; 95% BI, 1,21-2,85).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

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

Werkingsmechanisme

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

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 dosis-afhankelijke afname in prolactine gevonden.

Klinische werkzaamheid en veiligheid 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 en Yahr) behandeld met pramipexol. Van deze patiënten waren er ongeveer 1.000 die in een verder gevorderd stadium van de ziekte verkeerden, gelijktijdig 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 uitgangsbepaling met pramipexol significant het optreden van bewegingsstoornissen uit en verminderde deze bepaling het voorkomen van bewegingsstoornissen in vergelijking met de uitgangsbepaling 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 pramipexolbepaling bij patiënten met de ziekte van Parkinson.

Pediatrieche patiënten

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid bij het Restless Legs Syndroom

De werkzaamheid van pramipexol werd geëvalueerd in vier placebo gecontroleerde klinische studies bij ongeveer 1000 patiënten met matig tot zeer ernstig idiopathisch Restless Legs Syndroom.

De gemiddelde verandering van de uitgangswaarden in de Restless Legs Syndrome Rating Scale (RLSRS) en de Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I) waren de primaire werkzaamheid uitkomstwaarden. Voor beide primaire eindpunten werden statistisch significante verschillen waargenomen voor de pramipexol dosisgroepen 0,25 mg, 0,5 mg en 0,75 mg pramipexolzout in vergelijking met placebo. Na 12 weken van bepaling 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 pramipexol significant het aantal periodieke ledemaatbewegingen gedurende de tijd die in bed werd doorgebracht (PLMS).

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

Pediatrieche patiënten

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid bij het Tourette syndroom

De werkzaamheid van pramipexol (0,0625-0,5 mg/dag) bij pediatrieche patiënten met een leeftijd tussen de 6 en 17 jaar met het Tourette syndroom is geëvalueerd in een zes weken durende, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie met een flexibele dosis. In totaal werden 63 patiënten (43 op pramipexol, 20 op placebo) gerandomiseerd. Het primaire eindpunt was een verandering van de Total Tic Score (TTS) ten opzichte van baseline op de Yale Global Tic Severity

Scale (YGTSS). Er was geen verschil tussen pramipexol en placebo, noch voor het primaire eindpunt, noch voor enige van de secundaire eindpunten waaronder de totale YGTSS score, Patient Global Impression of Improvement (PGI-I), Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I) of Clinical Global Impressions of Severity of Illness (CGI-S). Bijwerkingen die bij tenminste 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 absorptiesnelheid 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 plasma-eiwitbinding van pramipexol bij de mens is zeer laag (<20%) en het verdelingsvolume is hoog (400 l). Bij ratten zijn hoge concentraties in hersenweefsel aangetroffen (ongeveer het 8-voudige van de plasmaspiegels).

Biotransformatie

Pramipexol wordt bij de mens slechts in geringe mate gemetaboliseerd.

Eliminatie

Renale klaring van onveranderd pramipexol is de belangrijkste uitscheidingsroute. Ongeveer 90% van een radioactief 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 voortplanting 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 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
Gepregelatiniseerd maïszetmeel
Povidon K25
Silica, colloïdaal watervrij
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 licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking (Al/Al folie): 20, 30, 60, 90 of 100 tabletten, in een doos.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië

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

Oprymeia 0,088 mg tabletten
20 tabletten: EU/1/08/469/001
30 tabletten: EU/1/08/469/002
60 tabletten: EU/1/08/469/003
90 tabletten: EU/1/08/469/004
100 tabletten: EU/1/08/469/005

Oprymeia 0,18 mg tabletten

20 tabletten: EU/1/08/469/006
30 tabletten: EU/1/08/469/007
60 tabletten: EU/1/08/469/008
90 tabletten: EU/1/08/469/009
100 tabletten: EU/1/08/469/010

Oprymeia 0,35 mg tabletten

20 tabletten: EU/1/08/469/011
30 tabletten: EU/1/08/469/012
60 tabletten: EU/1/08/469/013
90 tabletten: EU/1/08/469/014
100 tabletten: EU/1/08/469/015

Oprymeia 0,7 mg tabletten

20 tabletten: EU/1/08/469/016
30 tabletten: EU/1/08/469/017
60 tabletten: EU/1/08/469/018
90 tabletten: EU/1/08/469/019
100 tabletten: EU/1/08/469/020

Oprymeia 1,1 mg tabletten

20 tabletten: EU/1/08/469/021
30 tabletten: EU/1/08/469/022
60 tabletten: EU/1/08/469/023
90 tabletten: EU/1/08/469/024
100 tabletten: EU/1/08/469/025

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING//VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 september 2008

Datum van laatste verlenging: 9 april 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Opryme 0,26 mg tabletten met verlengde afgifte

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 0,26 mg pramipexol (als 0,375 mg pramipexoldihydrochloride-monohydraat).

Opryme 0,52 mg tabletten met verlengde afgifte

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 0,52 mg pramipexol (als 0,75 mg pramipexoldihydrochloride-monohydraat).

Opryme 1,05 mg tabletten met verlengde afgifte

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 1,05 mg pramipexol (als 1,5 mg pramipexoldihydrochloride-monohydraat).

Opryme 1,57 mg tabletten met verlengde afgifte

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 1,57 mg pramipexol (als 2,25 mg pramipexoldihydrochloride-monohydraat).

Opryme 2,1 mg tabletten met verlengde afgifte

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 2,1 mg pramipexol (als 3 mg pramipexoldihydrochloride-monohydraat).

Opryme 2,62 mg tabletten met verlengde afgifte

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 2,62 mg pramipexol (als 3,75 mg pramipexoldihydrochloride-monohydraat).

Opryme 3,15 mg tabletten met verlengde afgifte

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 3,15 mg pramipexol (als 4,5 mg pramipexoldihydrochloride-monohydraat).

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

Opryme 0,26 mg tabletten met verlengde afgifte

Witte of bijna witte, ronde (diameter 10 mm), enigszins biconvexe tabletten gegraveerd met P1 aan één kant, met schuin aflopende randen en mogelijk gevlekt.

Oprymeia 0,52 mg tabletten met verlengde afgifte

Witte of bijna witte, ronde (diameter 10 mm), enigszins biconvexe tabletten gegraveerd met P2 aan één kant, met schuin aflopende randen en mogelijk gevlekt.

Oprymeia 1,05 mg tabletten met verlengde afgifte

Witte of bijna witte, ronde (diameter 10 mm), enigszins biconvexe tabletten gegraveerd met P3 aan één kant, met schuin aflopende randen en mogelijk gevlekt.

Oprymeia 1,57 mg tabletten met verlengde afgifte

Witte of bijna witte, ronde (diameter 10 mm), enigszins biconvexe tabletten gegraveerd met P12 aan één kant, met schuin aflopende randen en e mogelijk gevlekt.

Oprymeia 2,1 mg tabletten met verlengde afgifte

Witte of bijna witte, ronde (diameter 10 mm), enigszins biconvexe tabletten gegraveerd met P4 aan één kant, met schuin aflopende randen en mogelijk gevlekt.

Oprymeia 2,62 mg tabletten met verlengde afgifte

Witte of bijna witte, ronde (diameter 10 mm), enigszins biconvexe tabletten gegraveerd met P13 aan één kant en 262 aan de andere zijde, met schuin aflopende randen en mogelijk gevlekt.

Oprymeia 3,15 mg tabletten met verlengde afgifte

Witte of bijna witte, ronde (diameter 10 mm), enigszins biconvexe tabletten gegraveerd met P5 aan één kant en 315 aan de andere zijde, met schuin aflopende randen en mogelijk gevlekt.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Oprymeia 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

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

Onderhoudsbehandeling

De individuele dosis pramipexol dient tussen 0,26 mg base (0,375 mg zout) en maximaal 3,15 mg base (4,5 mg zout) per dag te liggen. In belangrijke studies werd tijdens de oplopende dosering effectiviteit aangetoond vanaf een dagelijkse dosis van 1,05 mg base (1,5 mg zout). Verdere aanpassingen van de dosering dienen te worden gedaan aan de hand van zowel de klinische respons als het optreden van bijwerkingen. In klinische studies werd ongeveer 5% van de patiënten behandeld met doses lager dan 1,05 mg base (1,5 mg zout). In het gevorderde stadium van de ziekte van Parkinson kan het gebruik van pramipexoldoses hoger dan 1,05 mg base (1,5 mg zout) per dag van nut zijn bij patiënten bij wie een reductie van de hoeveelheid levodopa wordt beoogd. Aangeraden wordt om zowel tijdens de dosisverhoging als tijdens de onderhoudsbehandeling met Opryme 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 Opryme tabletten met verlengde afgifte binnen 12 uur na de gebruikelijke innametijd worden ingenomen. Na 12 uur moet de vergeten 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 voorgestelde doseringsschema is als volgt:

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

Bij patiënten met een creatinineklaring tussen 30 en 50 ml/min, dient de behandeling te worden begonnen met inname van Opryme-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 Opryme-tabletten met verlengde afgifte wordt niet aanbevolen bij patiënten met een creatinineklaring van minder dan 30 ml/min, aangezien er voor deze patiëntenpopulatie geen onderzoeksgegevens beschikbaar zijn. Bij deze patiënten moet het gebruik van Opryme-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 het geabsorbeerde werkzame bestanddeel door de nieren wordt uitgescheiden. De mogelijke invloed van leverinsufficiëntie op de farmacokinetiek van Oprymea is echter niet onderzocht.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Oprymea bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er is geen relevante toepassing van Oprymea 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 Oprymea 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 kunnen optreden.

Dyskinesie

In het gevorderde stadium van de ziekte van Parkinson kan, bij gebruik in combinatie met levodopa, dyskinesie optreden gedurende de eerste titratie met Oprymea. 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 Oprymea. 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 Oprymea. 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 gedragsymptomen 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 Oprymeaa. 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 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).

Dopamine agonistonttrekkingssyndroom (DAWS)

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

Resten in ontlasting

Sommige patiënten hebben gemeld dat er resten in feces voorkwamen, die kunnen lijken op intacte Oprymeaa-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 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, 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 Oprymeia worden gegeven.

Combinatie met levodopa

Als Oprymeia in combinatie met levodopa wordt gegeven, wordt geadviseerd om tijdens het verhogen van de dosis Oprymeia 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 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). Oprymeia 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.

Borstvoeding

Omdat behandeling met pramipexol de secretie van prolactine bij de mens remt, wordt een remming van de melkproductie verwacht. Uitscheiding van pramipexol in de moedermelk is niet onderzocht bij vrouwen. Bij ratten bleek de concentratie van aan de werkzame stof gerelateerde radioactiviteit in moedermelk hoger dan in plasma.

Aangezien er geen humane gegevens bekend zijn, dient Oprymeia niet tijdens het geven van borstvoeding te worden gebruikt. Wanneer het gebruik echter noodzakelijk is, dient de borstvoeding te worden gestaakt.

Vruchtbaarheid

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

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

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

Hallucinaties en slaperigheid kunnen voorkomen.

Patiënten die met Oprymeia 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 ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$) niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

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

Lichaams-systeem	Zeer vaak ($\geq 1/10$)	Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$)	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen			pneumonie		
Endocriene aandoeningen			abnormale secretie van antidiuretisch hormoon ¹		
Psychische stoornissen		slapeloosheid hallucinaties abnormale dromen verwardheid gedrags-symptomen van stoornissen in de impuls-beheersing en dwang-handelingen	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		
Oog-aandoeningen		visus-stoornissen inclusief diplopie wazig zien verminderde visuele scherpte			
Hart-aandoeningen			hartfalen ¹		
Bloedvat-aandoeningen		hypotensie			
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			dyspneu de hik		
Maagdarmlaandoeningen	misselijkheid	obstipatie overgeven			
Huid- en onderhuid-aandoeningen			overgevoeligheid jeuk uitslag		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatstoornissen		vermoeidheid perifeer oedeem			dopamine-agonist-onttrekkingsyndroom, inclusief apathie, angst, depressie, vermoeidheid, zweten en pijn
Onderzoeken		gewichtsafname inclusief verminderde eetlust	gewichtstoename		

¹ Deze bijwerking is gemeld tijdens post-marketinggebruik. Met 95% zekerheid is de frequentie niet hoger dan 'soms', maar deze kan lager zijn. Een precieze schatting van de frequentie is niet mogelijk aangezien de bijwerking niet voorkwam in een database van klinisch onderzoek van 2762 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 Oprymea. (zie rubriek 4.4).

In een cross-sectionele, retrospectieve screening en case-controlonderzoek onder 3090 patiënten met de ziekte van Parkinson bleek dat 13,6% van alle patiënten die een dopaminerge of niet-dopaminerge behandeling kregen symptomen van stoornissen in de impulsbeheersing had vertoond gedurende de voorgaande zes maanden. Waarneembare uitingen bestonden uit pathologisch gokken, dwangmatig winkelen, eetaanvallen en dwangmatig seksueel gedrag (hyperseksualiteit). Mogelijke onafhankelijke risicofactoren voor stoornissen in de impulsbeheersing zijn dopaminerge behandelingen en hogere doses van dopaminerge behandeling, jongere leeftijd (≤ 65 jaar), niet getrouwd zijn en zelf gemelde familiegeschiedenis van gokgedrag.

Dopamine-agonistonttrekkingssyndroom

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

Hartfalen

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Symptomen

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.

Behandeling

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

Werkingsmechanisme

Pramipexol is een dopamine-agonist die met hoge selectiviteit en specificiteit aan dopamine D2-subfamilie-receptoren bindt en een preferentiële affiniteit voor 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 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 pramipexol 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 van de ziekte van Parkinson. Bij placebogecontroleerde klinische onderzoeken zijn circa 1.800 patiënten met stadium I-V van de ziekte van Parkinson (volgens Hoehn & Yahr) behandeld met pramipexol. Van deze patiënten waren er ongeveer 1.000 die in een verder gevorderd stadium van de ziekte verkeerden, gelijktijdig ook levodopa kregen en aan motorische complicaties leden.

In de vroege en gevorderde stadia van de ziekte van Parkinson hield, in gecontroleerde klinische onderzoeken, de effectiviteit van pramipexol gedurende ongeveer 6 maanden aan. Bij open verlengingsonderzoeken die meer dan 3 jaar duurden werden geen tekenen gevonden die wezen op een afname van de effectiviteit. In een 2 jaar durende gecontroleerde dubbelblinde klinische studie stelde de 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.

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

In een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek waaraan in totaal 539 patiënten met een vroeg stadium van de ziekte van Parkinson deelnamen werd na 18 weken behandeling de superioriteit van pramipexol tabletten met verlengde afgifte aangetoond met betrekking tot zowel de primaire (UPDRS II- en UPDRS III-score) als de belangrijkste secundaire (percentage CGI-I- en PGI-I-responders) eindpunten voor de werkzaamheid. Bij patiënten die 33 weken werden behandeld werd aangetoond dat de werkzaamheid bleef aanhouden. Pramipexol 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 pramipexol tabletten met verlengde afgifte aangetoond met betrekking tot zowel de primaire (UPDRS I- en UPDRS II-score) als de belangrijkste secundaire ('off'-tijd) eindpunten voor de werkzaamheid.

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

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

Van de 16 patiënten die niet voldeden aan het criterium van het behouden van de werkzaamheid met

betrekking tot de UPDRS II- en UPDRS III-score, was de verandering ten opzichte van de uitgangssituatie bij de helft niet klinisch relevant. Slechts één van de patiënten die werden overgezet op pramipexol 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 om de resultaten in te dienen van onderzoek met pramipexol 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 pramipexol tabletten met directe en verlengde afgifte werden beoordeeld bij gebruik bij proefpersonen in nuchtere toestand, bleek dat er bij gebruik van dezelfde dagelijkse dosis, wat betreft de minimale en maximale plasmaconcentratie (C_{\min} , C_{\max}) en de blootstelling (AUC) geen verschil bestond tussen eenmaal daags gebruik van pramipexol tabletten met verlengde afgifte en driemaal daags gebruik van pramipexol tabletten.

Bij eenmaal daagse toediening van pramipexol 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 pramipexol tabletten met verlengde afgifte bereikt. Met betrekking tot de blootstelling wordt de steady-stateconcentratie na maximaal 5 dagen aanhoudend gebruik van het geneesmiddel bereikt.

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

Distributie

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).

Biotransformatie

Pramipexol wordt bij de mens slechts in geringe mate gemetaboliseerd.

Eliminatie

Renale klaring van onveranderd pramipexol is de belangrijkste uitscheidingsroute. Ongeveer 90% van een radioactief 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.

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 prolactineremmende effect van pramipexol. Deze bevinding is niet klinisch relevant voor de mens. In dezelfde studie werd gevonden dat pramipexol in doses van 2 mg/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
Maïszetmeel
Silica, colloïdaal watervrij
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

Blisterverpakking (OPA/Al/droogmiddel/PE-Al folie): 10, 30, 90 of 100 tabletten met verlengde afgifte, in een doos.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië

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

Oprymeia 0,26 mg tabletten met verlengde afgifte

10 tabletten met verlengde afgifte: EU/1/08/469/026

30 tabletten met verlengde afgifte: EU/1/08/469/027

90 tabletten met verlengde afgifte: EU/1/08/469/028

100 tabletten met verlengde afgifte: EU/1/08/469/029

Oprymeia 0,52 mg tabletten met verlengde afgifte

10 tabletten met verlengde afgifte: EU/1/08/469/030

30 tabletten met verlengde afgifte: EU/1/08/469/031

90 tabletten met verlengde afgifte: EU/1/08/469/032

100 tabletten met verlengde afgifte: EU/1/08/469/033

Oprymeia 1,05 mg tabletten met verlengde afgifte

10 tabletten met verlengde afgifte: EU/1/08/469/034

30 tabletten met verlengde afgifte: EU/1/08/469/035

90 tabletten met verlengde afgifte: EU/1/08/469/036

100 tabletten met verlengde afgifte: EU/1/08/469/037

Oprymeia 1,57 mg tabletten met verlengde afgifte

10 tabletten met verlengde afgifte: EU/1/08/469/038

30 tabletten met verlengde afgifte: EU/1/08/469/039

90 tabletten met verlengde afgifte: EU/1/08/469/040

100 tabletten met verlengde afgifte: EU/1/08/469/041

Oprymeia 2,1 mg tabletten met verlengde afgifte

10 tabletten met verlengde afgifte: EU/1/08/469/042

30 tabletten met verlengde afgifte: EU/1/08/469/043

90 tabletten met verlengde afgifte: EU/1/08/469/044

100 tabletten met verlengde afgifte: EU/1/08/469/045

Oprymeia 2,62 mg tabletten met verlengde afgifte

10 tabletten met verlengde afgifte: EU/1/08/469/046

30 tabletten met verlengde afgifte: EU/1/08/469/047

90 tabletten met verlengde afgifte: EU/1/08/469/048

100 tabletten met verlengde afgifte: EU/1/08/469/049

Oprymeia 3,15 mg tabletten met verlengde afgifte

10 tabletten met verlengde afgifte: EU/1/08/469/050
30 tabletten met verlengde afgifte: EU/1/08/469/051
90 tabletten met verlengde afgifte: EU/1/08/469/052
100 tabletten met verlengde afgifte: EU/1/08/469/053

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING//VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 september 2008
Datum van laatste verlenging: 9 april 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Initiatie behandelingsverpakking

Oprymea 0,26 mg tabletten met verlengde afgifte

Oprymea 0,52 mg tabletten met verlengde afgifte

Oprymea 1,05 mg tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Oprymea 0,26 mg tabletten met verlengde afgifte

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 0,26 mg pramipexol (als 0,375 mg pramipexoldihydrochloride-monohydraat).

Oprymea 0,52 mg tabletten met verlengde afgifte

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 0,52 mg pramipexol (als 0,75 mg pramipexoldihydrochloride-monohydraat).

Oprymea 1,05 mg tabletten met verlengde afgifte

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 1,05 mg pramipexol (als 1,5 mg pramipexoldihydrochloride-monohydraat).

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

0,26 mg: Witte of bijna witte, ronde (diameter 10 mm), enigszins biconvexe tabletten gegraveerd met P1 aan één kant, met schuin aflopende randen en mogelijk gevlekt.

0,52 mg: Witte of bijna witte, ronde (diameter 10 mm), enigszins biconvexe tabletten gegraveerd met P2 aan één kant, met schuin aflopende randen en mogelijk gevlekt.

1,05 mg: Witte of bijna witte, ronde (diameter 10 mm), enigszins biconvexe tabletten gegraveerd met P3 aan één kant, met schuin aflopende randen en mogelijk gevlekt.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Oprymea 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

Oprymea-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.

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

Onderhoudsbehandeling

De individuele dosis pramipexol dient tussen 0,26 mg base (0,375 mg zout) en maximaal 3,15 mg base (4,5 mg zout) per dag te liggen. In belangrijke studies werd tijdens de oplopende dosering effectiviteit aangetoond vanaf een dagelijkse dosis van 1,05 mg base (1,5 mg zout). Verdere aanpassingen van de dosering dienen te worden gedaan aan de hand van zowel de klinische respons als het optreden van bijwerkingen. In klinische studies werd ongeveer 5% van de patiënten behandeld met doses lager dan 1,05 mg base (1,5 mg zout). In het gevorderde stadium van de ziekte van Parkinson kan het gebruik van pramipexoldoses hoger dan 1,05 mg base (1,5 mg zout) per dag van nut zijn bij patiënten bij wie een reductie van de hoeveelheid levodopa wordt beoogd. Aangeraden wordt om zowel tijdens de dosisverhoging als tijdens de onderhoudsbehandeling met Opryme 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 Opryme tabletten met verlengde afgifte binnen 12 uur na de gebruikelijke innametijd worden ingenomen. Na 12 uur moet de vergeten 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 0,26 mg base (0,375 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 voorgestelde doseringsschema is als volgt:

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

Bij patiënten met een creatinineklaring tussen 30 en 50 ml/min, dient de behandeling te worden begonnen met inname van Opryme-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 Opryme-tabletten met verlengde afgifte wordt niet aanbevolen bij patiënten met een creatinineklaring van minder dan 30 ml/min, aangezien er voor deze patiëntenpopulatie geen onderzoeksgegevens beschikbaar zijn. Bij deze patiënten moet het gebruik van Opryme-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 het geabsorbeerde werkzame bestanddeel door de nieren wordt uitgescheiden. De mogelijke invloed van leverinsufficiëntie op de farmacokinetiek van Opryme is echter niet onderzocht.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Opryme bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er is geen relevante toepassing van Opryme 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 Opryme 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 kunnen optreden.

Dyskinesie

In het gevorderde stadium van de ziekte van Parkinson kan, bij gebruik in combinatie met levodopa, dyskinesie optreden gedurende de eerste titratie met Opryme. 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 Oprymea. 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 Oprymea. 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 gedragsymptomen 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 Oprymea,. 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 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).

Dopamine-agonistonttrekkingssyndroom (DAWS)

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

moeten zorgvuldig worden gemonitord tijdens het afbouwen en staken van pramipexol. In het geval van ernstige en/of aanhoudende onttrekkingsymptomen, 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 Opryme-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 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, 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 Opryme worden gegeven.

Combinatie met levodopa

Als Opryme in combinatie met levodopa wordt gegeven, wordt geadviseerd om tijdens het verhogen van de dosis Opryme 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 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). Opryme 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.

Borstvoeding

Omdat behandeling met pramipexol de secretie van prolactine bij de mens remt, wordt een remming van de melkproductie verwacht. Uitscheiding van pramipexol in de moedermelk is niet onderzocht bij vrouwen. Bij ratten bleek de concentratie van aan de werkzame stof gerelateerde radioactiviteit in moedermelk hoger dan in plasma.

Aangezien er geen humane gegevens bekend zijn, dient Opryme niet tijdens het geven van borstvoeding te worden gebruikt. Wanneer het gebruik echter noodzakelijk is, dient de borstvoeding te

worden gestaakt.

Vruchtbaarheid

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

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

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

Hallucinaties en slaperigheid kunnen voorkomen.

Patiënten die met Oprymea 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

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.

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

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

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

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

Lichaams-systeem	Zeer vaak ($\geq 1/10$)	Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$)	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen			pneumonie		
Endocriene			abnormale		

aandoeningen			secretie van antidiuretisch hormoon ¹		
Psychische stoornissen		slapeloosheid hallucinaties abnormale dromen verwardheid gedrags-symptomen van stoornissen in de impuls-beheersing en dwang-handelingen	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 mediastinum-aandoeningen			dyspneu de hik		
Maagdarmstelselaandoeningen	misselijkheid	obstipatie overgeven			
Huid- en onderhuidaandoeningen			overgevoeligheid jeuk uitslag		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatstoornissen		vermoeidheid perifeer oedeem			dopamine-agonist-onttrekkingsyndroom, inclusief apathie, angst, depressie, vermoeidheid, zweten en pijn
Onderzoeken		gewichtsafname	gewichtstoename		

		inclusief verminderde eetlust			
--	--	-------------------------------------	--	--	--

¹ Deze bijwerking is gemeld tijdens post-marketinggebruik. Met 95% zekerheid is de frequentie niet hoger dan 'soms', maar deze kan lager zijn. Een precieze schatting van de frequentie is niet mogelijk aangezien de bijwerking niet voorkwam in een database van klinisch onderzoek van 2762 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 Oprymea. (zie rubriek 4.4).

In een cross-sectionele, retrospectieve screening en case-controlonderzoek onder 3090 patiënten met de ziekte van Parkinson bleek dat 13,6% van alle patiënten die een dopaminerge of niet-dopaminerge behandeling kregen symptomen van stoornissen in de impulsbeheersing had vertoond gedurende de voorgaande zes maanden. Waarneembare uitingen bestonden uit pathologisch gokken, dwangmatig winkelen, eetaanvallen en dwangmatig seksueel gedrag (hyperseksualiteit). Mogelijke onafhankelijke risicofactoren voor stoornissen in de impulsbeheersing zijn dopaminerge behandelingen en hogere doses van dopaminerge behandeling, jongere leeftijd (≤ 65 jaar), niet getrouwd zijn en zelf gemelde familiegeschiedenis van gokgedrag.

Dopamine-agonistonttrekkingssyndroom

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

Hartfalen

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem](#) zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Symptomen

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.

Behandeling

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

Werkingsmechanisme

Pramipexol is een dopamine-agonist die met hoge selectiviteit en specificiteit aan dopamine D2-subfamilie-receptoren bindt en een preferentiële affiniteit voor 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 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 pramipexol 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 van de ziekte van Parkinson. Bij placebogecontroleerde klinische onderzoeken zijn circa 1.800 patiënten met stadium I-V van de ziekte van Parkinson (volgens Hoehn & Yahr) behandeld met pramipexol. Van deze patiënten waren er ongeveer 1.000 die in een verder gevorderd stadium van de ziekte verkeerden, gelijktijdig ook levodopa kregen en aan motorische complicaties leden.

In de vroege en gevorderde stadia van de ziekte van Parkinson hield, in gecontroleerde klinische onderzoeken, de effectiviteit van pramipexol gedurende ongeveer 6 maanden aan. Bij open verlengingsonderzoeken die meer dan 3 jaar duurden werden geen tekenen gevonden die wezen op een afname van de effectiviteit. In een 2 jaar durende gecontroleerde dubbelblinde klinische studie stelde de 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.

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

In een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek waaraan in totaal 539 patiënten met een vroeg stadium van de ziekte van Parkinson deelnamen werd na 18 weken behandeling de superioriteit van pramipexol tabletten met verlengde afgifte aangetoond met betrekking tot zowel de primaire (UPDRS II- en UPDRS III-score) als de belangrijkste secundaire (percentage CGI-I- en PGI-I-responders) eindpunten voor de werkzaamheid. Bij patiënten die 33 weken werden behandeld werd aangetoond dat de werkzaamheid bleef aanhouden. Pramipexol 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 pramipexol tabletten met verlengde afgifte aangetoond met betrekking tot zowel de primaire (UPDRS I- en UPDRS II-score) als de belangrijkste secundaire ('off'-tijd) eindpunten voor de werkzaamheid.

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

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

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

Slechts één van de patiënten die werden overgezet op pramipexol 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 om de resultaten in te dienen van onderzoek met pramipexol 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 pramipexol tabletten met directe en verlengde afgifte werden beoordeeld bij gebruik bij proefpersonen in nuchtere toestand, bleek dat er bij gebruik van dezelfde dagelijkse dosis, wat betreft de minimale en maximale plasmaconcentratie (C_{\min} , C_{\max}) en de blootstelling (AUC) geen verschil bestond tussen eenmaal daags gebruik van pramipexol tabletten met verlengde afgifte en driemaal daags gebruik van pramipexol tabletten.

Bij eenmaal daagse toediening van pramipexol 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 pramipexol tabletten met verlengde afgifte bereikt. Met betrekking tot de blootstelling wordt de steady-stateconcentratie na maximaal 5 dagen aanhoudend gebruik van het geneesmiddel bereikt.

Toediening met voedsel heeft doorgaans geen invloed op de biologische beschikbaarheid van pramipexol. Het nuttigen van een vetrijke maaltijd induceerde een stijging van de maximale concentratie (C_{\max}) van circa 24% optredend na toediening van een enkelvoudige dosis en van circa 20% na toediening van meervoudige doses en een vertraging van ongeveer 2 uur van het moment

waarop de maximale concentratie wordt bereikt bij gezonde vrijwilligers. De totale blootstelling (AUC) werd niet beïnvloed door gelijktijdige inname van voedsel. De toename van C_{max} wordt niet als klinisch relevant beschouwd. Bij de fase III-onderzoeken waarin de veiligheid en werkzaamheid van pramipexol 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 pramipexol tabletten met verlengde afgifte.

Distributie

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).

Biotransformatie

Pramipexol wordt bij de mens slechts in geringe mate gemetaboliseerd.

Eliminatie

Renale klaring van onveranderd pramipexol is de belangrijkste uitscheidingsroute. Ongeveer 90% van een radioactief gelabelde (^{14}C -gelabelde) dosis wordt uitgescheiden door de nieren, terwijl minder dan 2% in de feces wordt aangetroffen. De totale lichaamsklaring van pramipexol is ongeveer 500 ml/min; de renale klaring is ongeveer 400 ml/min. De eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) varieert van 8 uur bij jongeren tot 12 uur bij ouderen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Studies naar de toxiciteit van herhaaldelijk toegediende doses toonden aan dat pramipexol functionele effecten tot gevolg had die waarschijnlijk het gevolg zijn van een overdreven farmacodynamisch effect van het middel, voornamelijk in het centrale zenuwstelsel en in de vrouwelijke voortplantingsorganen.

Bij de cavia werd een afname in diastolische en systolische bloeddruk en in de hartfrequentie waargenomen. Bij de aap werd een tendens naar hypotensie gezien.

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

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 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
Maïszetmeel
Silica, colloïdaal watervrij
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

3-weken initiatie behandelingsverpakking

Blisterverpakking (OPA/Al/droogmiddel/PE-Al folie): 21 tabletten met verlengde afgifte (3 blisterverpakkingen van 7 tabletten):

- 7 tabletten met verlengde afgifte van 0,26 mg
- 7 tabletten met verlengde afgifte van 0,52 mg
- 7 tabletten met verlengde afgifte van 1,05 mg

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.
Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië

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

21 tabletten met verlengde afgifte: EU/1/08/469/054

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING//VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 september 2008
Datum van laatste verlenging: 9 april 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenië

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Duitsland

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS voor blisterverpakking

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Opryme 0,088 mg tabletten
Pramipexol

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 0,088 mg pramipexol (als 0,125 mg pramipexoldihydrochloride-monohydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Tablet

20 tabletten
30 tabletten
50 tabletten
90 tabletten
100 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEbruIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië

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

EU/1/08/469/001 [20 tabletten]
EU/1/08/469/002 [30 tabletten]
EU/1/08/469/003 [50 tabletten]
EU/1/08/469/004 [90 tabletten]
EU/1/08/469/005 [100 tabletten]

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Oprymeä 0,088 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

Blisterverpakking/(Al/Al)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Opryme 0,088 mg tabletten
Pramipexol

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

KRKA

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS voor blisterverpakking

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Oprymea 0,18 mg tabletten
Pramipexol

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 0,18 mg pramipexol (als 0,25 mg pramipexoldihydrochloride-monohydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Tablet

20 tabletten
30 tabletten
50 tabletten
90 tabletten
100 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië

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

EU/1/08/469/006 [20 tabletten]
EU/1/08/469/007 [30 tabletten]
EU/1/08/469/008 [50 tabletten]
EU/1/08/469/009 [90 tabletten]
EU/1/08/469/010 [100 tabletten]

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Oprymea 0,18 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

Blisterverpakking/(Al/Al)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Opryme 0,18 mg tabletten
Pramipexol

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

KRKA

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS voor blisterverpakking

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Oprymea 0,35 mg tabletten
Pramipexol

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 0,35 mg pramipexol (als 0,5 mg pramipexoldihydrochloride-monohydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Tablet

20 tabletten
30 tabletten
50 tabletten
90 tabletten
100 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEbruIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië

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

EU/1/08/469/011 [20 tabletten]
EU/1/08/469/012 [30 tabletten]
EU/1/08/469/013 [50 tabletten]
EU/1/08/469/014 [90 tabletten]
EU/1/08/469/015 [100 tabletten]

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Oprymeä 0,35 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

Blisterverpakking/(Al/Al)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Oprymea 0,35 mg tabletten
Pramipexol

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

KRKA

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS voor blisterverpakking

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Opryme 0,7 mg tabletten
Pramipexol

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 0,7 mg pramipexol (als 1 mg pramipexoldihydrochloride-monohydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Tablet

20 tabletten
30 tabletten
50 tabletten
90 tabletten
100 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TEGEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEbruIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië

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

EU/1/08/469/016 [20 tabletten]
EU/1/08/469/017 [30 tabletten]
EU/1/08/469/018 [50 tabletten]
EU/1/08/469/019 [90 tabletten]
EU/1/08/469/020 [100 tabletten]

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Oprymeä 0,7 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

Blisterverpakking/(Al/Al)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Oprymea 0,7 mg tabletten
Pramipexol

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

KRKA

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS voor blisterverpakking

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Oprymea 1,1 mg tabletten
Pramipexol

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 1,1 mg pramipexol (als 1,5 mg pramipexoldihydrochloride-monohydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Tablet

20 tabletten
30 tabletten
50 tabletten
90 tabletten
100 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEbruIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië

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

EU/1/08/469/021 [20 tabletten]
EU/1/08/469/022 [30 tabletten]
EU/1/08/469/023 [50 tabletten]
EU/1/08/469/024 [90 tabletten]
EU/1/08/469/025 [100 tabletten]

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Oprymeä 1,1 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

Blisterverpakking/(Al/Al)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Oprymea 1,1 mg tabletten
Pramipexol

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

KRKA

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS voor blisterverpakking

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Oprymea 0,26 mg tabletten met verlengde afgifte
Pramipexol

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 0,26 mg pramipexol (als 0,375 mg pramipexoldihydrochloride-monohydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Tabletten met verlengde afgifte

10 tabletten met verlengde afgifte
30 tabletten met verlengde afgifte
90 tabletten met verlengde afgifte
100 tabletten met verlengde afgifte

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Eenmaal daags.
Tabletten in zijn geheel doorslikken, niet kauwen, breken of verpulveren.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEbruIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië

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

EU/1/08/469/026 [10 tabletten met verlengde afgifte]
EU/1/08/469/027 [30 tabletten met verlengde afgifte]
EU/1/08/469/028 [90 tabletten met verlengde afgifte]
EU/1/08/469/029 [100 tabletten met verlengde afgifte]

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Oprymea 0,26 mg tabletten met verlengde afgifte

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

Blisterverpakking

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Oprymeia 0,26 mg tabletten met verlengde afgifte
Pramipexol

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

KRKA

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS voor blisterverpakking

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Oprymea 0,52 mg tabletten met verlengde afgifte
Pramipexol

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 0,52 mg pramipexol (als 0,75 mg pramipexoldihydrochloride-monohydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Tabletten met verlengde afgifte

10 tabletten met verlengde afgifte
30 tabletten met verlengde afgifte
90 tabletten met verlengde afgifte
100 tabletten met verlengde afgifte

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Eenmaal daags.
Tabletten in zijn geheel doorslikken, niet kauwen, breken of verpulveren.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TEGEN WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEbruIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië

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

EU/1/08/469/030 [10 tabletten met verlengde afgifte]
EU/1/08/469/031 [30 tabletten met verlengde afgifte]
EU/1/08/469/032 [90 tabletten met verlengde afgifte]
EU/1/08/469/033 [100 tabletten met verlengde afgifte]

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Oprymea 0,52 mg tabletten met verlengde afgifte

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

Blisterverpakking

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Oprymeia 0,52 mg tabletten met verlengde afgifte
Pramipexol

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

KRKA

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS voor blisterverpakking

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Oprymea 1,05 mg tabletten met verlengde afgifte
Pramipexol

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 1,05 mg pramipexol (als 1,5 mg pramipexoldihydrochloride-monohydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Tabletten met verlengde afgifte

10 tabletten met verlengde afgifte
30 tabletten met verlengde afgifte
90 tabletten met verlengde afgifte
100 tabletten met verlengde afgifte

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Eenmaal daags.
Tabletten in zijn geheel doorslikken, niet kauwen, breken of verpulveren.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEbruIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië

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

EU/1/08/469/034 [10 tabletten met verlengde afgifte]
EU/1/08/469/035 [30 tabletten met verlengde afgifte]
EU/1/08/469/036 [90 tabletten met verlengde afgifte]
EU/1/08/469/037 [100 tabletten met verlengde afgifte]

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Oprymeia 1,05 mg tabletten met verlengde afgifte

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

Blisterverpakking

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Oprymea 1,05 mg tabletten met verlengde afgifte
Pramipexol

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

KRKA

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS voor blisterverpakking

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Oprymea 1,57 mg tabletten met verlengde afgifte
Pramipexol

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 1,57 mg pramipexol (als 2,25 mg pramipexoldihydrochloride-monohydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Tabletten met verlengde afgifte

10 tabletten met verlengde afgifte
30 tabletten met verlengde afgifte
90 tabletten met verlengde afgifte
100 tabletten met verlengde afgifte

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Eenmaal daags.
Tabletten in zijn geheel doorslikken, niet kauwen, breken of verpulveren.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TEGEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië

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

EU/1/08/469/038 [10 tabletten met verlengde afgifte]
EU/1/08/469/039 [30 tabletten met verlengde afgifte]
EU/1/08/469/040 [90 tabletten met verlengde afgifte]
EU/1/08/469/041 [100 tabletten met verlengde afgifte]

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Oprymea 1,57 mg tabletten met verlengde afgifte

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

Blisterverpakking

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Oprymea 1,57 mg tabletten met verlengde afgifte
Pramipexol

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

KRKA

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS voor blisterverpakking

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Oprymea 2,1 mg tabletten met verlengde afgifte
Pramipexol

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 2,1 mg pramipexol (als 3 mg pramipexoldihydrochloride-monohydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Tabletten met verlengde afgifte

10 tabletten met verlengde afgifte
30 tabletten met verlengde afgifte
90 tabletten met verlengde afgifte
100 tabletten met verlengde afgifte

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Eenmaal daags.
Tabletten in zijn geheel doorslikken, niet kauwen, breken of verpulveren.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEbruIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië

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

EU/1/08/469/042 [10 tabletten met verlengde afgifte]
EU/1/08/469/043 [30 tabletten met verlengde afgifte]
EU/1/08/469/044 [90 tabletten met verlengde afgifte]
EU/1/08/469/045 [100 tabletten met verlengde afgifte]

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Oprymeä 2,1 mg tabletten met verlengde afgifte

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

Blisterverpakking

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Oprymea 2,1 mg tabletten met verlengde afgifte
Pramipexol

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

KRKA

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS voor blisterverpakking

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Oprymea 2,62 mg tabletten met verlengde afgifte
Pramipexol

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 2,62 mg pramipexol (als 3,75 mg pramipexoldihydrochloride-monohydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Tabletten met verlengde afgifte

10 tabletten met verlengde afgifte
30 tabletten met verlengde afgifte
90 tabletten met verlengde afgifte
100 tabletten met verlengde afgifte

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Eenmaal daags.
Tabletten in zijn geheel doorslikken, niet kauwen, breken of verpulveren.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TEGEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEbruIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië

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

EU/1/08/469/046 [10 tabletten met verlengde afgifte]
EU/1/08/469/047 [30 tabletten met verlengde afgifte]
EU/1/08/469/048 [90 tabletten met verlengde afgifte]
EU/1/08/469/049 [100 tabletten met verlengde afgifte]

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Oprymeia 2,62 mg tabletten met verlengde afgifte

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

Blisterverpakking

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Oprymea 2,62 mg tabletten met verlengde afgifte
Pramipexol

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

KRKA

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS voor blisterverpakking

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Oprymea 3,15 mg tabletten met verlengde afgifte
Pramipexol

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 3,15 mg pramipexol (als 4,5 mg pramipexoldihydrochloride-monohydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Tabletten met verlengde afgifte

10 tabletten met verlengde afgifte
30 tabletten met verlengde afgifte
90 tabletten met verlengde afgifte
100 tabletten met verlengde afgifte

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Eenmaal daags.
Tabletten in zijn geheel doorslikken, niet kauwen, breken of verpulveren.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEbruIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië

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

EU/1/08/469/050 [10 tabletten met verlengde afgifte]
EU/1/08/469/051 [30 tabletten met verlengde afgifte]
EU/1/08/469/052 [90 tabletten met verlengde afgifte]
EU/1/08/469/053 [100 tabletten met verlengde afgifte]

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Oprymeia 3,15 mg tabletten met verlengde afgifte

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

Blisterverpakking

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Oprymea 3,15 mg tabletten met verlengde afgifte
Pramipexol

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

KRKA

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

**ENKEL INITIATIE BEHANDELINGSVERPAKKING
GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

BUITEN DOOS (initiatie behandelingsverpakking bevat 3 dozen van 7 tabletten met verlengde afgifte)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Oprymea 0,26 mg
Oprymea 0,52 mg
Oprymea 1,05 mg
tabletten met verlengde afgifte
Pramipexol

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Oprymea 0,26 mg: Elke tablet met verlengde afgifte bevat 0,26 mg pramipexol (als 0,375 mg pramipexoldihydrochloride-monohydraat).
Oprymea 0,52 mg: Elke tablet met verlengde afgifte bevat 0,52 mg pramipexol (als 0,75 mg pramipexoldihydrochloride-monohydraat).
Oprymea 1,05 mg: Elke tablet met verlengde afgifte bevat 1,05 mg pramipexol (als 1,5 mg pramipexoldihydrochloride-monohydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Tabletten met verlengde afgifte

Initiatie behandelingsverpakking

Elke verpakking van 21 tabletten met verlengde afgifte voor een 3-weken initiatie behandelingsschema bevat:

7 Oprymea tabletten van 0,26 mg
7 Oprymea tabletten van 0,52 mg
7 Oprymea tabletten van 1,05 mg

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Eenmaal daags.
Tabletten in zijn geheel doorslikken, niet kauwen, breken of verpulveren.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië

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

EU/1/08/469/054

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Oprymea 0,26 mg
Oprymea 0,52 mg
Oprymea 1,05 mg
tabletten met verlengde afgifte

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

**ENKEL INITIATIE BEHANDELINGSVERPAKKING
GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

BINNEN DOOS (Week 1)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Oprymea 0,26 mg tabletten met verlengde afgifte
Pramipexol

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 0,26 mg pramipexol (als 0,375 mg pramipexoldihydrochloride-monohydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Tabletten met verlengde afgifte

7 tabletten met verlengde afgifte
Week 1

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Eenmaal daags.
Tabletten in zijn geheel doorslikken, niet kauwen, breken of verpulveren.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEbruIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië

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

EU/1/08/469/054

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Oprymea 0,26 mg tabletten met verlengde afgifte

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

Niet van toepassing.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

Niet van toepassing.

**ENKEL INITIATIE BEHANDELINGSVERPAKKING
GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN
WORDEN VERMELD**

Blisterverpakking (Week 1)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Oprymea 0,26 mg tabletten met verlengde afgifte
Pramipexol

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL
BRENGEN**

KRKA

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Week 1

**ENKEL INITIATIE BEHANDELINGSVERPAKKING
GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

BINNEN DOOS (Week 2)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Oprymea 0,52 mg tabletten met verlengde afgifte
Pramipexol

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 0,52 mg pramipexol (als 0,75 mg pramipexoldihydrochloride-monohydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE FORM EN INHOUD

Tabletten met verlengde afgifte

7 tabletten met verlengde afgifte
Week 2

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Eenmaal daags.
Tabletten in zijn geheel doorslikken, niet kauwen, breken of verpulveren.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEbruIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië

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

EU/1/08/469/054

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Oprymea 0,52 mg tabletten met verlengde afgifte

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

Niet van toepassing.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

Niet van toepassing.

**ENKEL INITIATIE BEHANDELINGSVERPAKKING
GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN
WORDEN VERMELD**

Blisterverpakking (Week 2)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Oprymea 0,52 mg tabletten met verlengde afgifte
Pramipexol

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL
BRENGEN**

KRKA

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Week 2

**ENKEL INITIATIE BEHANDELINGSVERPAKKING
GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

BINNEN DOOS (Week 3)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Opryme 1,05 mg tabletten met verlengde afgifte
Pramipexol

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 1,05 mg pramipexol (als 1,5 mg pramipexoldihydrochloride-monohydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Tabletten met verlengde afgifte

7 tabletten met verlengde afgifte
Week 3

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Eenmaal daags.
Tabletten in zijn geheel doorslikken, niet kauwen, breken of verpulveren.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEbruIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië

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

EU/1/08/469/054

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Oprymea 1,05 mg tabletten met verlengde afgifte

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

Niet van toepassing.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

Niet van toepassing.

**ENKEL INITIATIE BEHANDELINGSVERPAKKING
GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN
WORDEN VERMELD**

Blisterverpakking (Week 3)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Oprymeia 1,05 mg tabletten met verlengde afgifte
Pramipexol

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL
BRENGEN**

KRKA

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Week 3

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Oprymea 0,088 mg tabletten
Oprymea 0,18 mg tabletten
Oprymea 0,35 mg tabletten
Oprymea 0,7 mg tabletten
Oprymea 1,1 mg tabletten
Pramipexol

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Opryme
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Opryme

Opryme

Opryme

- de verschijnselen van de ziekte van Parkinson bij volwassenen te behandelen. Opryme
- de verschijnselen van matig tot ernstig idiopatisch Restless Legs Syndroom bij volwassenen te behandelen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt. Vertel het uw arts als u medische klachten of verschijnselen heeft (gehad) of krijgt, in het bijzonder als het één van onderstaande klachten of verschijnselen is:

- Nieraandoening.
- Hallucinaties (zien, horen of voelen van dingen die er niet zijn). De meeste hallucinaties zijn visueel.
- Dyskinesie (bv. abnormale, ongecontroleerde bewegingen van de ledematen). Als u gevorderde ziekte van Parkinson heeft en ook levodopa inneemt, kunt u dyskinesie

- ontwikkelen tijdens het verhogen van de dosis Oprymeal.
 - Dystonie (uw lichaam en hals niet recht en rechtop kunnen houden (axiale dystonie)). In het bijzonder kunt u last krijgen van voorwaartse buiging van het hoofd en de hals (antecollis), voorwaartse buiging van de onderrug (camptocormie) of zijwaartse buiging van de rug (pleurothotonus of Pisa-syndroom). Als dit gebeurt, kan het zijn dat uw arts uw medicatie wil veranderen.
 - Slaperigheid en episodes van een plotselinge slaapaanval.
 - Psychose (bv. vergelijkbaar met symptomen van schizofrenie).
 - Visusstoornissen.
- Uw ogen dienen regelmatig gecontroleerd te worden tijdens de behandeling met Oprymeal.
- Ernstige hart- of bloedvataandoeningen. Uw bloeddruk dient regelmatig te worden gecontroleerd, vooral bij de start van de behandeling. Dit is om orthostatische hypotensie (plotselinge bloeddrukdaling bij het opstaan) te vermijden.
 - Augmentatie (het sterker worden van de symptomen). Het kan gebeuren dat u bemerkt dat de symptomen eerder beginnen dan gebruikelijk, heviger zijn en andere ledematen treffen.

Vertel het uw arts als u of uw familie/verzorger merkt dat u behoeftes of verlangens ontwikkelt om u op bepaalde manieren te gedragen die ongebruikelijk voor u zijn en als u de impuls, prikkel of verleiding niet kan weerstaan om bepaalde activiteiten uit te oefenen die schadelijk zouden kunnen zijn voor uzelf of voor anderen. Dit wordt stoornissen in de impulsbeheersing genoemd en kunnen bestaan uit gedragswijzen, zoals verslavend gokken, overmatig eten of uitgeven van geld, een abnormaal verhoogde seksuele drang of hierdoor volledig in beslag worden genomen met toename van seksuele gedachten of gevoelens. Uw arts kan uw dosis aanpassen of stoppen.

Vertel het uw arts als u of uw familie/verzorger merkt dat u een manie (opwinding, opgetogen gevoel, of overdreven enthousiast) of delirium (verminderd besef, verwardheid of verlies van realiteitszin) ontwikkelt. Uw arts kan uw dosis aanpassen of stoppen.

Vertel het uw arts als u symptomen heeft zoals depressie, apathie, angst, vermoeidheid, zweten of pijn nadat u uw behandeling met Oprymeal heeft stopgezet of verminderd. Als de problemen meer dan een paar weken blijven aanhouden, is het mogelijk dat uw arts uw behandeling moet aanpassen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Oprymeal wordt niet aangeraden voor gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Oprymeal nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen, kruidenpreparaten en voedingssupplementen waar u geen voorschrift voor nodig heeft.

U dient het gelijktijdig gebruik van Oprymeal met antipsychotica te vermijden.

Pas op als u de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- cimetidine (wordt gebruikt voor de behandeling van overmatig maagzuur en maagzweren)
- amantadine (kan worden gebruikt tegen de ziekte van Parkinson)
- mexiletine (wordt gebruikt voor de behandeling van een onregelmatige hartslag (ventriculaire aritmie))
- zidovudine (dit kan worden gebruikt bij de behandeling van Acquired immune deficiency syndrome (AIDS), een aandoening van het menselijk afweersysteem)
- cisplatine (wordt gebruikt voor de behandeling van verschillende soorten kanker)
- kinine (kan worden gebruikt bij de preventie van pijnlijke nachtelijke beenkrampen en voor de behandeling van een bepaald type malaria bekend als falciparum malaria (kwaadaardige malaria))
- procainamide (voor de behandeling van onregelmatige hartslag)

Als u levodopa gebruikt, wordt aangeraden de dosering van levodopa te verlagen als u start met de

behandeling met Oprymeia.

Pas op als u andere geneesmiddelen gebruikt die u kalmeren (een sederend effect hebben) of als u alcohol gebruikt. In deze gevallen kan Oprymeia uw vermogen om voertuigen te besturen en machines te gebruiken beïnvloeden.

Waarop moet u letten met eten, drinken en alcohol?

Wees voorzichtig als u alcohol gebruikt gedurende de behandeling met Oprymeia. Oprymeia kan zowel met als zonder voedsel worden ingenomen.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Uw arts zal dan met u bespreken of u Oprymeia moet blijven innemen.

Het effect van Oprymeia op het ongeboren kind is niet bekend. Neem Oprymeia daarom niet als u zwanger bent, tenzij uw arts dat adviseert.

Oprymeia dient niet te worden gebruikt tijdens het geven van borstvoeding. Oprymeia kan de melkproductie doen afnemen. Ook kan het in de moedermelk terecht komen en zo uw baby bereiken. Als behandeling met Oprymeia noodzakelijk is, dient de borstvoeding te worden gestopt.

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel inneemt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Oprymeia kan hallucinaties (zien, horen of voelen van dingen die er niet zijn) veroorzaken. Als u hier last van krijgt, dient u niet te rijden of machines te gebruiken.

Oprymeia is in verband gebracht met slaperigheid en episodes van een plotselinge slaapaanval, in het bijzonder bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Als u deze bijwerkingen krijgt, mag u niet rijden en geen machines bedienen. Vertel het uw arts als dit gebeurt.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van Oprymeia

Oprymeia tabletten bevatten mannitol. Dit kan een licht laxerend (stoelgang bevorderend) effect hebben.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. Uw arts zal u adviseren over de juiste dosering.

U kunt Oprymeia zowel met als zonder voedsel innemen. Slik de tabletten met water.

Ziekte van Parkinson

De dagelijkse dosering dient verdeeld over 3 gelijke doses te worden ingenomen.

Gedurende de eerste week is de gebruikelijke dosering driemaal daags één tablet Oprymeia 0,088 mg (overeenkomend met 0,264 mg pramipexol base (= 0,375 mg pramipexol zout) per dag):

	1^e week
Aantal tabletten	driemaal per dag 1 tablet Oprymeia 0,088 mg
Totale dagdosering (mg)	0,264

Dit zal iedere 5 tot 7 dagen op advies van uw arts worden verhoogd totdat de verschijnselen onder controle zijn (onderhoudsdosering).

	2^e week	3^e week
Aantal tabletten	driemaal per dag 1 tablet Opryme 0,18 mg OF driemaal per dag 2 tabletten Opryme 0,088 mg	driemaal per dag 1 tablet Opryme 0,35 mg OF driemaal per dag 2 tabletten Opryme 0,18 mg
Totale dagdosering (mg)	0,54	1,1

De gebruikelijke onderhoudsdosering is 1,1 mg per dag. Uw dosering kan echter nog verder worden verhoogd. Indien nodig, kan uw arts de dosering verhogen tot maximaal 3,3 mg pramipexol per dag. Een lagere onderhoudsdosering dan drie Opryme 0,088 mg tabletten per dag is ook mogelijk.

	Laagste onderhoudsdosering	Hoogste onderhoudsdosering
Aantal tabletten	driemaal per dag 1 tablet Opryme 0,088 mg	driemaal per dag 1 tablet Opryme 1,1 mg
Totale dagdosering (mg)	0,264	3,3

Patiënten met een nieraandoening

Indien u een matige tot ernstige nieraandoening heeft, zal uw arts u een lagere dosering voorschrijven. In dat geval zult u slechts eenmaal of tweemaal per dag de tabletten innemen. Als u een matige nieraandoening heeft zal de gebruikelijke aanvangsdosering 1 tablet Opryme 0,088 mg tweemaal per dag zijn. Bij een ernstige nieraandoening zal de gebruikelijke aanvangsdosering slechts 1 tablet Opryme 0,088 mg per dag zijn.

Restless Legs Syndroom

De dosis wordt normaal gesproken éénmaal per dag ingenomen, 's avonds, 2 tot 3 uur voor het naar bed gaan.

In de eerste week is de gebruikelijke dosering 1 tablet Opryme 0,088 mg éénmaal per dag (gelijk aan 0,088 mg per dag):

	1^e week
Aantal tabletten	1 tablet Opryme 0,088 mg
Totale dagdosering (mg)	0,088

Dit zal iedere 4 tot 7 dagen op advies van uw arts worden verhoogd totdat de verschijnselen onder controle zijn (onderhoudsdosering).

	2^e week	3^e week	4^e week
Aantal tabletten	1 tablet Opryme 0,18 mg OF 2 tabletten Opryme 0,088 mg	1 tablet Opryme 0,35 mg OF 2 tabletten Opryme 0,18 mg OF 4 tabletten Opryme 0,088 mg	1 tablet Opryme 0,35 mg en 1 tablet Opryme 0,18 mg OF 3 tabletten Opryme 0,18 mg OF 6 tabletten Opryme 0,088 mg
Totale dagdosering (mg)	0,18	0,35	0,54

De dagelijkse dosis dient niet hoger te zijn dan 6 tabletten Opryme 0,088 mg ofwel in totaal 0,54 mg pramipexol base (overeenkomend met 0,75 mg pramipexol zout).

Als u langer dan enkele dagen stopt met het innemen van uw tabletten en weer wilt beginnen met de behandeling, dient u weer bij de laagste dosis te beginnen. U kunt de dosering weer opbouwen, net zoals u de eerste keer heeft gedaan. Vraag uw arts om advies.

Uw arts zal de behandeling na 3 maanden evalueren om te beslissen of met de behandeling wordt doorgegaan of niet.

Patiënten met een nieraandoening

Als u een ernstige nieraandoening heeft, kan het zijn dat Oprymeal voor u geen geschikte behandeling is.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Wanneer u per ongeluk te veel tabletten heeft ingenomen,

- Neem dan direct contact op met uw arts of de eerste hulp post van het dichtstbijzijnde ziekenhuis voor advies.
- Kunt u last krijgen van overgeven, rusteloosheid of een van de andere bijwerkingen zoals beschreven in hoofdstuk 4 “Mogelijke bijwerkingen”.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Maakt u zich geen zorgen. Neem de vergeten dosis niet meer in maar ga gewoon door met het innemen van de volgende dosis op het juiste tijdstip. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met Oprymeal zonder eerst met uw arts te overleggen. Als u moet stoppen met het innemen van dit geneesmiddel, zal uw arts de dosis geleidelijk verlagen. Dit vermindert de kans op verergering van de ziekteverschijnselen.

Als u aan de ziekte van Parkinson lijdt, dient u de behandeling met Oprymeal niet abrupt te beëindigen. Ineens stoppen kan er toe leiden dat u last krijgt van een zogeheten maligne neuroleptisch syndroom. Deze aandoening kan een ernstig risico voor de gezondheid zijn. De verschijnselen omvatten:

- akinesie (verlies van spierbeweging)
- stijve spieren
- koorts
- instabiele bloeddruk
- tachycardie (verhoogde hartslag)
- verwardheid
- verminderd bewustzijn (bv. coma)

Als u minder Oprymeal gaat gebruiken of ermee stopt, kan een medische aandoening ontstaan die dopamine agonist onttrekkingssyndroom wordt genoemd. De verschijnselen bestaan onder meer uit depressie, apathie, angst, vermoeidheid, zweten of pijn. Als deze verschijnselen bij u ontstaan, moet u contact opnemen met uw arts.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De bijwerkingen zijn onderverdeeld in de volgende frequenties:

Zeer vaak	komt voor bij meer dan 1 op de 10 patiënten
Vaak	komt voor bij maximaal 1 op de 10 patiënten

Soms	komt voor bij maximaal 1 op de 100 patiënten
Zelden	komt voor bij maximaal 1 op de 1.000 patiënten
Zeer zelden	komt voor bij minder dan 1 op de 10.000 patiënten
Niet bekend	De frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

Als u aan de ziekte van Parkinson lijdt, kunt u last krijgen van de volgende bijwerkingen:

Zeer vaak:

- dyskinesie (bv. abnormale, ongecontroleerde bewegingen van de ledematen)
- slaperigheid
- duizeligheid
- misselijkheid (ziek voelen).

Vaak:

- drang tot abnormaal gedrag
- hallucinaties (zien, horen en voelen van dingen die er niet zijn)
- verwardheid
- vermoeidheid
- slapeloosheid (insomnie)
- overmatige vochtophoping, gewoonlijk in de benen (perifeer oedeem)
- hoofdpijn
- hypotensie (lage bloeddruk)
- abnormale dromen
- obstipatie (verstopping)
- verslechterd zicht
- overgeven
- gewichtsverlies inclusief verminderde eetlust.

Soms:

- paranoia (bv. overmatige angst voor het eigen welzijn)
- waanideeën
- overmatige slaperigheid overdag en plotseling in slaap vallen
- geheugenverlies
- hyperkinesie (meer bewegen en niet stil kunnen zitten)
- gewichtstoename
- allergische reacties (bv. uitslag, jeuk, overgevoeligheid)
- flauwvallen
- hartfalen (hartproblemen die kortademigheid of zwelling van de enkels kunnen veroorzaken)*
- rusteloosheid
- dyspneu (moeilijkheden met ademen)
- de hik
- pneumonie (longontsteking)
- onvermogen om de impuls, prikkel of verleiding te weerstaan om een daad uit te voeren die schadelijk kan zijn voor u of anderen, dat kan inhouden:
 - sterke impuls om overmatig te gokken, ondanks ernstige persoonlijke of familiale gevolgen
 - verstoorde of verhoogde seksuele interesse en gedrag van beduidend grote zorg voor u of voor anderen, bijvoorbeeld een verhoogde seksuele drift
 - niet te beheersen overmatig winkelen of uitgeven van geld
 - eetaanvallen (het eten van grote hoeveelheden voedsel in korte tijd), of dwangmatig eten (het eten van meer voedsel dan normaal en meer dan nodig is om uw honger te stillen)*
- delirium (verminderd besef, verwardheid, verlies van realiteitszin).

Zelden:

- manie (opwinding, opgetogen gevoel, of overdreven enthousiast).

Niet bekend:

- Na stopzetten of verminderen van uw behandeling met Oprymea kunnen de volgende symptomen optreden: depressie, apathie, angst, vermoeidheid, zweten of pijn (dopamine-agonistonttrekkingssyndroom genaamd).

Vertel het uw arts als u een van deze gedragswijzen doormaakt; hij zal manieren bespreken om met de symptomen om te gaan of te verminderen.

Voor de bijwerkingen waar een sterretje (*) bij staat is een precieze schatting van de frequentie is niet mogelijk voor de bijwerkingen met een *, aangezien deze bijwerkingen niet zijn waargenomen bij klinische onderzoeken waarin 2762 patiënten werden behandeld met pramipexol. De frequentie is waarschijnlijk niet hoger dan 'soms'.

Als u aan **Restless Legs Syndroom** lijdt, kunt u last krijgen van de volgende bijwerkingen:

Zeer vaak:

- misselijkheid.

Vaak:

- veranderingen in het slaappatroon, zoals slapeloosheid (insomnia) en slaperigheid
- vermoeidheid
- hoofdpijn
- abnormale dromen
- obstipatie (verstopping)
- duizeligheid
- overgeven (ziek zijn).

Soms:

- drang tot abnormaal gedrag*
- hartfalen (hartproblemen die kortademigheid of gezwollen enkels kunnen veroorzaken)*
- dyskinesie (bv. abnormale, ongecontroleerde bewegingen van de ledematen)
- hyperkinesie (meer bewegen en niet stil kunnen zitten)*
- paranoia (bv. overmatige angst voor het eigen welzijn)*
- waanideeën*
- geheugenverlies*
- hallucinaties (zien, horen of voelen van dingen die er niet zijn)
- verwardheid
- overmatige slaperigheid overdag en plotseling in slaap vallen
- gewichtstoename
- hypotensie (lage bloeddruk)
- overmatige vochtophoping, gewoonlijk in de benen (perifeer oedeem)
- allergische reactie (bv. uitslag, jeuk, overgevoeligheid)
- flauwvallen
- rusteloosheid
- verslechterd zicht
- gewichtsverlies inclusief verminderde eetlust
- dyspneu (moeilijkheden met ademen)
- de hik
- pneumonie (longontsteking)*
- onvermogen om de impuls, prikkel of verleiding te weerstaan om een daad uit te voeren die schadelijk kan zijn voor u of anderen, dat kan inhouden:
 - sterke impuls om overmatig te gokken, ondanks ernstige persoonlijke of familiale gevolgen*
 - verstoorde of verhoogde seksuele interesse en gedrag van beduidend grote zorg voor u of voor anderen, bijvoorbeeld een verhoogde seksuele drift*
 - niet te beheersen overmatig winkelen of uitgeven van geld*
 - eetaanvallen (het eten van grote hoeveelheden voedsel in korte tijd), of dwangmatig eten (het eten van meer voedsel dan normaal en meer dan nodig is om uw honger te stillen)*

- manie (opwinding, opgetogen gevoel, of overdreven enthousiast)*
- delirium (verminderd besef, verwardheid, verlies van realiteitszin)*.

Niet bekend:

- Na stopzetten of verminderen van uw behandeling met Oprymea kunnen de volgende symptomen optreden: depressie, apathie, angst, vermoeidheid, zweten of pijn (dopamine-agonistonttrekkingsyndroom genaamd).

Vertel het uw arts als u een van deze gedragwijzen doormaakt; hij zal manieren bespreken om met de symptomen om te gaan of te verminderen.

Voor de bijwerkingen waar een sterretje (*) bij staat is een precieze schatting van de frequentie niet mogelijk voor de bijwerkingen met een *, aangezien deze bijwerkingen niet zijn waargenomen bij klinische onderzoeken waarin 1395 patiënten werden behandeld met pramipexol. De frequentie is waarschijnlijk niet hoger dan 'soms'.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de verpakking na "EXP". Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is pramipexol. Elke tablet bevat 0,088 mg, 0,18 mg, 0,35 mg, 0,7 mg of 1,1 mg pramipexol als respectievelijk 0,125 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg of 1,5 mg pramipexoldihydrochloride-monohydraat.
- De andere stoffen in dit middel zijn mannitol, maïszetmeel, watervrij colloïdaal kiezelzuur, povidon K25 en magnesiumstearaat.

Hoe ziet Oprymea eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Oprymea 0,088 mg tabletten zijn wit, rond van vorm, met schuine randen en ingegraveerd met een code 'P6' aan één zijde, zonder deelstreep.

Oprymea 0,18 mg tabletten zijn wit, ovaal, met schuine randen, met breuklijn aan beide zijden en ingegraveerd met een code 'P7' op beide helften aan één zijde van de tablet. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Oprymea 0,35 mg zijn wit, ovaal, met schuine randen, met breuklijn aan beide zijden en ingegraveerd met een code 'P8' op beide helften aan één zijde van de tablet. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Oprymeia 0,7 mg zijn wit, rond, met schuine randen, met breuklijn aan beide zijden en ingegraveerd met een code 'P9' op beide helften aan één zijde van de tablet. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Oprymeia 1,1 mg zijn wit, rond, met schuine randen, met een breuklijn aan beide zijden. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Oprymeia is verkrijgbaar in doordrukstrips met 10 tabletten per strip in doosjes van 20, 30, 60, 90 en 100 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië

Fabrikant

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Danmark

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Malta

E. J. Busuttill Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Nederland

KRKA Belgium, SA.

Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Norge

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Ελλάδα

QUALIA PHARMA S.A.

Τηλ: + 30 210 6256177

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

France

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

Hrvatska

România

KRKA - FARMA d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 100

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Ísland

LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.
Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

KRKA Romania S.R.L., Bucharest
Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy
Puh/Tel: + 358 20 754 5330

Sverige

KRKA Sverige AB
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

United Kingdom (Northern Ireland)

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

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

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

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

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Opryme
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Opryme

Opryme

 bevat de werkzame stof pramipexol en behoort tot de dopamine-agonisten, een groep van geneesmiddelen die de dopaminereceptoren in de hersenen stimuleren. Stimulatie van de dopaminereceptoren veroorzaakt hersenimpulsen die de bewegingen van het lichaam helpen controleren.

Opryme

 wordt gebruikt om de verschijnselen van de ziekte van Parkinson bij volwassenen te behandelen. Opryme wordt alleen of in combinatie met het geneesmiddel levodopa (een ander geneesmiddel toegepast bij de ziekte van Parkinson) gebruikt.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt. Vertel het uw arts als u medische klachten of verschijnselen heeft (gehad) of krijgt, in het bijzonder als het één van onderstaande klachten of verschijnselen is:

- Nieraandoening.
- Hallucinaties (zien, horen of voelen van dingen die er niet zijn). De meeste hallucinaties zijn visueel.
- Dyskinesie (bv. abnormale, ongecontroleerde bewegingen van de ledematen).
Als u gevorderde ziekte van Parkinson heeft en ook levodopa inneemt, kunt u dyskinesie ontwikkelen tijdens het verhogen van de dosis Opryme

- Dystonie (uw lichaam en hals niet recht en rechtop kunnen houden (axiale dystonie)). In het bijzonder kunt u last krijgen van voorwaartse buiging van het hoofd en de hals (antecollis), voorwaartse buiging van de onderrug (camptocormie) of zijwaartse buiging van de rug (pleurothotonus of Pisa-syndroom). Als dit gebeurt, kan het zijn dat uw arts uw medicatie wil veranderen.
- Slaperigheid en episodes van een plotselinge slaapaanval.
- Psychose (bv. vergelijkbaar met symptomen van schizofrenie).
- Visusstoornissen. Uw ogen dienen regelmatig gecontroleerd te worden tijdens de behandeling met Opryme.
- Ernstige hart- of bloedvataandoeningen. Uw bloeddruk dient regelmatig te worden gecontroleerd, vooral bij de start van de behandeling. Dit is om orthostatische hypotensie (plotselinge bloeddrukdaling bij het opstaan) te vermijden.

Vertel het uw arts als u of uw familie/verzorger merkt dat u behoeftes of verlangens ontwikkeld om op bepaalde manieren te gedragen die ongebruikelijk voor u zijn en als u de impuls, prikkel of verleiding niet kan weerstaan om bepaalde activiteiten uit te oefenen die schadelijk zouden kunnen zijn voor uzelf of voor anderen. Dit wordt stoornissen in de impulsbeheersing genoemd en kunnen bestaan uit gedragswijzen, zoals verslavend gokken, overmatig eten of uitgeven van geld, een abnormaal verhoogde seksuele drang of hierdoor volledig in beslag worden genomen met toename van seksuele gedachten of gevoelens. Uw arts kan uw dosis aanpassen of stoppen.

Vertel het uw arts als u of uw familie/verzorger merkt dat u een manie (opwinding, opgetogen gevoel, of overdreven enthousiast) of delirium (verminderd besef, verwardheid, verlies van realiteitszin) ontwikkelt. Uw arts kan uw dosis aanpassen of stoppen.

Vertel het uw arts als u symptomen heeft zoals depressie, apathie, angst, vermoeidheid, zweten of pijn nadat u uw behandeling met Opryme heeft stopgezet of verminderd. Als de problemen meer dan een paar weken blijven aanhouden, is het mogelijk dat uw arts uw behandeling moet aanpassen.

Opryme-tabletten met verlengde afgifte is een speciaal ontworpen tablet waaruit de werkzame stof geleidelijk wordt afgegeven nadat de tablet is ingenomen. Delen van de tabletten kunnen soms door het lichaam gaan en in de ontlasting (feces) terug te vinden zijn. Ze zien er dan misschien uit als hele tabletten. Vertel het uw arts als u delen van de tabletten in uw ontlasting aantreft.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Het wordt niet aangeraden Opryme te gebruiken bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Opryme nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen, kruidenpreparaten en voedingssupplementen waar u geen voorschrift voor nodig heeft.

U dient het gelijktijdige gebruik van Opryme en antipsychotica te vermijden.

Pas op als u de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- cimetidine (wordt gebruikt voor de behandeling van overmatig maagzuur en maagzweren);
- amantadine (kan worden gebruikt tegen de ziekte van Parkinson);
- mexiletine (wordt gebruikt voor de behandeling van een onregelmatige hartslag (ventriculaire aritmie));
- zidovudine (dit kan worden gebruikt bij de behandeling van Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS), een aandoening van het menselijk afweersysteem);
- cisplatine (wordt gebruikt voor de behandeling van verschillende soorten kanker);
- kinine (kan worden gebruikt bij de preventie van pijnlijke nachtelijke beenkrampen en voor de behandeling van een bepaalde type malaria bekend als falciparum malaria (kwaadaardige malaria));
- procainamide (voor de behandeling van onregelmatige hartslag)

Als u levodopa gebruikt, wordt aangeraden de dosering van levodopa te verlagen als u start met de behandeling met Oprymeia.

Pas op als u geneesmiddelen gebruikt die u kalmeren (een sederend effect hebben) of als u alcohol gebruikt. In deze gevallen kan Oprymeia uw vermogen om voertuigen te besturen en machines te gebruiken beïnvloeden.

Waarop moet u letten met eten, drinken en alcohol?

Wees voorzichtig als u alcohol gebruikt gedurende de behandeling met Oprymeia.

Oprymeia kan zowel met als zonder voedsel worden ingenomen.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Uw arts zal dan met u bespreken of u Oprymeia moet blijven innemen.

Het effect van Oprymeia op het ongeboren kind is onbekend. Neem Oprymeia daarom niet als u zwanger bent, tenzij uw arts dat adviseert.

Oprymeia dient niet te worden gebruikt tijdens het geven van borstvoeding. Oprymeia kan de melkproductie doen afnemen. Ook kan Oprymeia in de moedermelk terecht komen en zo uw baby bereiken. Als behandeling met Oprymeia noodzakelijk is, dient de borstvoeding te worden gestopt.

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel inneemt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Oprymeia kan hallucinaties (zien, horen of voelen van dingen die er niet zijn) veroorzaken. Als u hier last van krijgt dient u niet te rijden of machines te gebruiken.

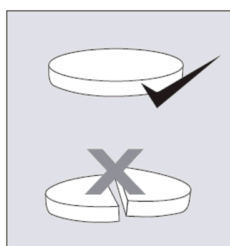
Oprymeia is in verband gebracht met slaperigheid en episodes van een plotselinge slaapaanval, in het bijzonder bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Als u deze bijwerkingen ervaart mag u niet rijden en geen machines bedienen. Vertel het uw arts als dit gebeurt.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. Uw arts zal u adviseren over de juiste dosering.

Neem Oprymeia tabletten met verlengde afgifte slechts eenmaal per dag in, elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip.

U kunt Oprymeia zowel met als zonder voedsel innemen. Slik de tabletten in zijn geheel door, samen met wat water.



De tabletten met verlengde afgifte mogen niet worden gekauwd, gebroken of verpulverd. Als u dit wel doet, bestaat er een kans op overdosering. Het is dan namelijk mogelijk dat het geneesmiddel te snel vrijkomt in uw lichaam.

Tijdens de eerste week is de gebruikelijke dagelijkse dosering 0,26 mg pramipexol. De dosis zal iedere

5-7 dagen op advies van uw arts worden verhoogd totdat de verschijnselen onder controle zijn (onderhoudsdosering).

Oplopend doseringsschema van Oprymeaa tabletten met verlengde afgifte		
Week	Dagelijkse dosis (mg)	Aantal tabletten
1	0,26	Eén Oprymeaa-tablet met verlengde afgifte van 0,26 mg.
2	0,52	Eén Oprymeaa-tablet met verlengde afgifte van 0,52 mg, OF twee Oprymeaa-tabletten met verlengde afgifte van 0,26 mg.
3	1,05	Eén Oprymeaa-tablet met verlengde afgifte van 1,05 mg, OF twee Oprymeaa-tabletten met verlengde afgifte van 0,52 mg, OF vier Oprymeaa-tabletten met verlengde afgifte van 0,26 mg.

De gebruikelijke onderhoudsdosering is 1,05 mg per dag. Het kan echter nodig zijn om uw dosering verder te verhogen. Indien nodig, kan uw arts de dosering verhogen tot maximaal 3,15 mg pramipexol per dag. Het gebruik van een lagere onderhoudsdosering van één Oprymeaa-tablet met verlengde afgifte van 0,26 mg per dag is ook mogelijk.

Patiënten met een nieraandoening

Als u een nieraandoening heeft, kan uw arts u aanraden om in de eerste week slechts om de dag de gebruikelijke aanvangsdosering van één tablet met verlengde afgifte van 0,26 mg in te nemen. Na deze week kan uw arts de doseringsfrequentie verhogen naar dagelijks één tablet met verlengde afgifte van 0,26 mg. Als verdere verhoging van de dosis nodig is, kan uw arts uw dosis aanpassen met stappen van 0,26 mg pramipexol.

Als u ernstige nierproblemen heeft, kan uw arts genoodzaakt zijn u over te zetten op een ander geneesmiddel met pramipexol. Als uw nierproblemen tijdens de behandeling verergeren, dient u zo snel mogelijk contact op te nemen met uw arts.

Als u wordt overgezet van Oprymeaa-tabletten (met directe afgifte)

Uw arts zal uw dosis Oprymeaa-tabletten met verlengde afgifte bepalen op basis van de door u gebruikte dosis Oprymeaa-tabletten (met directe afgifte).

Neem de dag voor u zult overstappen uw Oprymeaa-tabletten (met directe afgifte) gewoon in zoals u gewend bent. Neem de volgende ochtend uw Oprymeaa-tabletten met verlengde afgifte in en neem geen Oprymeaa-tabletten (met directe afgifte) meer in.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Wanneer u per ongeluk te veel tabletten heeft ingenomen,

- neem dan direct contact op met uw arts of de eerste hulp post van het dichtstbijzijnde ziekenhuis voor advies;
- kunt u last krijgen van overgeven, rusteloosheid of een van de andere bijwerkingen zoals beschreven in hoofdstuk 4 "Mogelijke bijwerkingen".

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u een dosis Oprymeaa vergeet in te nemen, maar u herinnert zich dit binnen 12 uur na het gebruikelijke inname-tijdstip, neem uw tablet dan direct in en neem uw volgende tablet op het normale tijdstip in.

Als u een dosis langer dan 12 uur vergeet in te nemen, neem gewoon de volgende dosis in op het gebruikelijke tijdstip. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met Oprymeaa zonder eerst met uw arts te overleggen. Als u moet stoppen met het innemen van dit geneesmiddel, zal uw arts de dosis geleidelijk verlagen. Dit vermindert de kans op verergering van de ziekteverschijnselen.

Als u lijdt aan de ziekte van Parkinson, dient u de behandeling met Oprymea niet abrupt te beëindigen. Ineens stoppen kan ertoe leiden dat u last krijgt van een zogeheten maligne neuroleptisch syndroom. Deze aandoening kan een ernstig risico voor de gezondheid zijn. De verschijnselen omvatten:

- akinesie (verlies van spierbeweging)
- stijve spieren
- koorts
- instabiele bloeddruk
- tachycardie (verhoogde hartslag)
- verwardheid
- verminderd bewustzijn (bv. coma)

Als u minder Oprymea gaat gebruiken of ermee stopt, kan een medische aandoening ontstaan die dopamine agonist onttrekkingssyndroom wordt genoemd. De verschijnselen bestaan onder meer uit depressie, apathie, angst, vermoeidheid, zweten of pijn. Als deze verschijnselen bij u ontstaan, moet u contact opnemen met uw arts.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De bijwerkingen zijn onderverdeeld in de volgende frequenties:

Zeer vaak	komt voor bij meer dan 1 op de 10 patiënten
Vaak	komt voor bij maximaal 1 op de 10 patiënten
Soms	komt voor bij maximaal 1 op de 100 patiënten
Zelden	komt voor bij maximaal 1 op de 1.000 patiënten
Zeer zelden	komt voor bij minder dan 1 op de 10.000 patiënten
Niet bekend	De frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

De volgende bijwerkingen kunnen voorkomen:

Zeer vaak:

- dyskinesie (bv. abnormale, ongecontroleerde bewegingen van de ledematen)
- slaperigheid
- duizeligheid
- misselijkheid (ziek voelen).

Vaak:

- drang tot abnormaal gedrag
- hallucinaties (zien, horen en voelen van dingen die er niet zijn)
- verwardheid
- vermoeidheid
- slapeloosheid (insomnie)
- overmatige vochtophoping, gewoonlijk in de benen (perifeer oedeem)
- hoofdpijn
- hypotensie (lage bloeddruk)
- abnormale dromen
- obstipatie (verstopping)
- verslechterd zicht
- overgeven
- gewichtsverlies inclusief verminderde eetlust.

Soms:

- paranoia (bv. overmatige angst voor het eigen welzijn)
- waanideeën
- overmatige slaperigheid overdag en plotseling in slaap vallen
- geheugenverlies
- hyperkinesie (meer bewegen en niet stil kunnen zitten)
- gewichtstoename
- allergische reacties (bv. uitslag, jeuk, overgevoeligheid)
- flauwvallen
- hartfalen (hartproblemen die kortademigheid of gezwollen enkels kunnen veroorzaken)*
- rusteloosheid
- dyspneu (moeilijkheden met ademen)
- de hik
- pneumonie (longontsteking)
- onvermogen om de impuls, prikkel of verleiding te weerstaan om een daad uit te voeren die schadelijk kan zijn voor u of anderen, dat kan inhouden:
 - sterke impuls om overmatig te gokken, ondanks ernstige persoonlijke of familiale gevolgen
 - verstoorde of verhoogde seksuele interesse en gedrag van beduidend grote zorg voor u of voor anderen, bijvoorbeeld een verhoogde seksuele drift
 - niet te beheersen overmatig winkelen of uitgeven van geld
 - eetaanvallen (het eten van grote hoeveelheden voedsel in korte tijd), of dwangmatig eten (het eten van meer voedsel dan normaal en meer dan nodig is om uw honger te stillen).*
- delirium (verminderd besef, verwardheid, verlies van realiteitszin).

Zelden:

- manie (opwinding, opgetogen gevoel, of overdreven enthousiast).

Niet bekend:

- Na stopzetten of verminderen van uw behandeling met Oprymea kunnen de volgende symptomen optreden: depressie, apathie, angst, vermoeidheid, zweten of pijn (dopamine-agonistonttrekkingssyndroom genaamd).

Vertel het uw arts als u een van deze gedragswijzen doormaakt; hij zal manieren bespreken om met de symptomen om te gaan of te verminderen.

Een precieze schatting van de frequentie is niet mogelijk voor de bijwerkingen met een *, aangezien deze bijwerkingen niet zijn waargenomen bij klinische onderzoeken waarin 2.762 patiënten werden behandeld met pramipexol. De frequentie is waarschijnlijk niet hoger dan "soms".

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem](#) zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de verpakking na "EXP". Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is pramipexol. Elke tablet met verlengde afgifte bevat 0,26 mg, 0,52 mg, 1,05 mg, 1,57 mg, 2,1 mg, 2,62 mg of 3,15 mg pramipexol als respectievelijk 0,375 mg, 0,75 mg, 1,5 mg, 2,25 mg, 3 mg, 3,75 mg of 4,5 mg pramipexoldihydrochloride-monohydraat.
- De andere stoffen in dit middel zijn hypromellose, maïszetmeel, colloïdaal watervrije silica en magnesiumstearaat.

Hoe ziet Oprymeia eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Oprymeia 0,26 mg tabletten met verlengde afgifte zijn witte of bijna witte, ronde (diameter 10 mm), aan beide kanten iets bolle tabletten gegraveerd met P1 aan één kant, met schuin aflopende randen en mogelijk gevlekt.

Oprymeia 0,52 mg tabletten met verlengde afgifte zijn witte of bijna witte, ronde (diameter 10 mm), aan beide kanten iets bolle tabletten gegraveerd met P2 aan één kant, met schuin aflopende randen en mogelijk gevlekt.

Oprymeia 1,05 mg tabletten met verlengde afgifte zijn witte of bijna witte, ronde (diameter 10 mm), aan beide kanten iets bolle tabletten gegraveerd met P3 aan één kant, met schuin aflopende randen en mogelijk gevlekt.

Oprymeia 1,57 mg tabletten met verlengde afgifte zijn witte of bijna witte, ronde (diameter 10 mm), aan beide kanten iets bolle tabletten gegraveerd met P12 aan één kant, met schuin aflopende randen en mogelijk gevlekt.

Oprymeia 2,1 mg tabletten met verlengde afgifte zijn witte of bijna witte, ronde (diameter 10 mm), aan beide kanten iets bolle tabletten gegraveerd met P4 aan één kant, met schuin aflopende randen en mogelijk gevlekt.

Oprymeia 2,62 mg tabletten met verlengde afgifte zijn witte of bijna witte, ronde (diameter 10 mm), aan beide kanten iets bolle tabletten gegraveerd met P13 aan één kant en 262 aan de andere zijde, met schuin aflopende randen en mogelijk gevlekt.

Oprymeia 3,15 mg tabletten met verlengde afgifte zijn witte of bijna witte, ronde (diameter 10 mm), aan beide kanten iets bolle tabletten gegraveerd met P5 aan één kant en 315 aan de andere zijde, met schuin aflopende randen en mogelijk gevlekt.

Verkrijgbaar in dozen van 10, 30, 90 en 100 tabletten in blisterverpakkingen van 10 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië

Fabrikant

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

KRKA България ЕООД
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.
Tel: + 420 (0) 221 115 150

Danmark

KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Deutschland

TAD Pharma GmbH
Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal
Tel: + 372 (0) 6 671 658

Ελλάδα

QUALIA PHARMA S.A.
Τηλ: + 30 210 6256177

España

KRKA Farmacéutica, S.L.
Tel: + 34 911 61 03 80

France

KRKA France Eurl
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 100

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Ísland

LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.
Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.
Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.
Tel.: + 36 (1) 355 8490

Malta

E. J. Busuttill Ltd.
Tel: + 356 21 445 885

Nederland

KRKA Belgium, SA.
Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Norge

KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest
Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy
Puh/Tel: + 358 20 754 5330

Sverige

KRKA Sverige AB
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

United Kingdom (Northern Ireland)

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

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

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Oprymeia 0,26 mg tabletten met verlengde afgifte

Oprymeia 0,52 mg tabletten met verlengde afgifte

Oprymeia 1,05 mg tabletten met verlengde afgifte

Pramipexol

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Oprymeia en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Oprymeia en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Oprymeia bevat de werkzame stof pramipexol en behoort tot de dopamine-agonisten, een groep van geneesmiddelen die de dopaminereceptoren in de hersenen stimuleren. Stimulatie van de dopaminereceptoren veroorzaakt hersenimpulsen die de bewegingen van het lichaam helpen controleren.

Oprymeia wordt gebruikt om de verschijnselen van de ziekte van Parkinson bij volwassenen te behandelen. Oprymeia wordt alleen of in combinatie met het geneesmiddel levodopa (een ander geneesmiddel toegepast bij de ziekte van Parkinson) gebruikt.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt. Vertel het uw arts als u medische klachten of verschijnselen heeft (gehad) of krijgt, in het bijzonder als het één van onderstaande klachten of verschijnselen is:

- Nieraandoening.
- Hallucinaties (zien, horen of voelen van dingen die er niet zijn). De meeste hallucinaties zijn visueel.
- Dyskinesie (bv. abnormale, ongecontroleerde bewegingen van de ledematen).
Als u gevorderde ziekte van Parkinson heeft en ook levodopa inneemt, kunt u dyskinesie ontwikkelen tijdens het verhogen van de dosis Oprymeia.
- Dystonie (uw lichaam en hals niet recht en rechtop kunnen houden (axiale dystonie)). In het bijzonder kunt u last krijgen van voorwaartse buiging van het hoofd en de hals (antecollis), voorwaartse buiging van de onderrug (camptocormie) of zijwaartse buiging van de rug (pleurothotonus of Pisa-syndroom). Als dit gebeurt, kan het zijn dat uw arts uw medicatie wil

veranderen.

- Slaperigheid en episodes van een plotselinge slaapaanval.
- Psychose (bv. vergelijkbaar met symptomen van schizofrenie).
- Visusstoornissen. Uw ogen dienen regelmatig gecontroleerd te worden tijdens de behandeling met Opryme.
- Ernstige hart- of bloedvataandoeningen. Uw bloeddruk dient regelmatig te worden gecontroleerd, vooral bij de start van de behandeling. Dit is om orthostatische hypotensie (plotselinge bloeddrukdaling bij het opstaan) te vermijden.

Vertel het uw arts als u of uw familie/verzorger merkt dat u behoeftes of verlangens ontwikkeld om op bepaalde manieren te gedragen die ongebruikelijk voor u zijn en als u de impuls, prikkel of verleiding niet kan weerstaan om bepaalde activiteiten uit te oefenen die schadelijk zouden kunnen zijn voor uzelf of voor anderen. Dit wordt stoornissen in de impulsbeheersing genoemd en kunnen bestaan uit gedragswijzen, zoals verslavend gokken, overmatig eten of uitgeven van geld, een abnormaal verhoogde seksuele drang of hierdoor volledig in beslag worden genomen met toename van seksuele gedachten of gevoelens. Uw arts kan uw dosis aanpassen of stoppen.

Vertel het uw arts als u of uw familie/verzorger merkt dat u een manie (opwinding, opgetogen gevoel, of overdreven enthousiast) of delirium (verminderd besef, verwardheid, verlies van realiteitszin) ontwikkelt. Uw arts kan uw dosis aanpassen of stoppen.

Vertel het uw arts als u symptomen heeft zoals depressie, apathie, angst, vermoeidheid, zweten of pijn nadat u uw behandeling met Opryme heeft stopgezet of verminderd. Als de problemen meer dan een paar weken blijven aanhouden, is het mogelijk dat uw arts uw behandeling moet aanpassen.

Opryme-tabletten met verlengde afgifte is een speciaal ontworpen tablet waaruit de werkzame stof geleidelijk wordt afgegeven nadat de tablet is ingenomen. Delen van de tabletten kunnen soms door het lichaam gaan en in de ontlasting (feces) terug te vinden zijn. Ze zien er dan misschien uit als hele tabletten. Vertel het uw arts als u delen van de tabletten in uw ontlasting aantreft.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Het wordt niet aangeraden Opryme te gebruiken bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Opryme nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen, kruidenpreparaten en voedingssupplementen waar u geen voorschrift voor nodig heeft.

U dient het gelijktijdige gebruik van Opryme en antipsychotica te vermijden.

Pas op als u de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- cimetidine (wordt gebruikt voor de behandeling van overmatig maagzuur en maagzweren)
- amantadine (kan worden gebruikt tegen de ziekte van Parkinson)
- mexiletine (wordt gebruikt voor de behandeling van een onregelmatige hartslag (ventriculaire aritmie))
- zidovudine (dit kan worden gebruikt bij de behandeling van Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS), een aandoening van het menselijk afweersysteem)
- cisplatine (wordt gebruikt voor de behandeling van verschillende soorten kanker)
- kinine (kan worden gebruikt bij de preventie van pijnlijke nachtelijke beenkrampen en voor de behandeling van een bepaalde type malaria bekend als falciparum malaria (kwaadaardige malaria))
- procainamide (voor de behandeling van onregelmatige hartslag)

Als u levodopa gebruikt, wordt aangeraden de dosering van levodopa te verlagen als u start met de behandeling met Opryme.

Pas op als u geneesmiddelen gebruikt die u kalmeren (een sederend effect hebben) of als u alcohol gebruikt. In deze gevallen kan Oprymeia uw vermogen om voertuigen te besturen en machines te gebruiken beïnvloeden.

Waarop moet u letten met eten, drinken en alcohol?

Wees voorzichtig als u alcohol gebruikt gedurende de behandeling met Oprymeia. Oprymeia kan zowel met als zonder voedsel worden ingenomen.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Uw arts zal dan met u bespreken of u Oprymeia moet blijven innemen.

Het effect van Oprymeia op het ongeborn kind is onbekend. Neem Oprymeia daarom niet als u zwanger bent, tenzij uw arts dat adviseert.

Oprymeia dient niet te worden gebruikt tijdens het geven van borstvoeding. Oprymeia kan de melkproductie doen afnemen. Ook kan Oprymeia in de moedermelk terecht komen en zo uw baby bereiken. Als behandeling met Oprymeia noodzakelijk is, dient de borstvoeding te worden gestopt.

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel inneemt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Oprymeia kan hallucinaties (zien, horen of voelen van dingen die er niet zijn) veroorzaken. Als u hier last van krijgt dient u niet te rijden of machines te gebruiken.

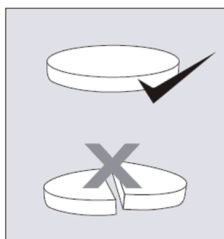
Oprymeia is in verband gebracht met slaperigheid en episodes van een plotselinge slaapaanval, in het bijzonder bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Als u deze bijwerkingen ervaart mag u niet rijden en geen machines bedienen. Vertel het uw arts als dit gebeurt.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. Uw arts zal u adviseren over de juiste dosering.

Neem Oprymeia tabletten met verlengde afgifte slechts eenmaal per dag in, elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip.

U kunt Oprymeia zowel met als zonder voedsel innemen. Slik de tabletten in zijn geheel door, samen met wat water.



De tabletten met verlengde afgifte mogen niet worden gekauwd, gebroken of verpulverd. Als u dit wel doet, bestaat er een kans op overdosering. Het is dan namelijk mogelijk dat het geneesmiddel te snel vrijkomt in uw lichaam.

Tijdens de eerste week is de gebruikelijke dagelijkse dosering 0,26 mg pramipexol. De dosis zal iedere 5-7 dagen op advies van uw arts worden verhoogd totdat de verschijnselen onder controle zijn (onderhoudsdosering).

De Oprymeia startverpakking wordt enkel gebruikt bij het begin van de behandeling met Oprymeia.

De Oprymeas startverpakking bevat drie blisters met tabletten – één strip voor elk van de eerste drie weken van uw behandeling.

De dagelijkse dosering van Oprymeas die u inneemt neemt elke week toe.

Oplopend doseringsschema van Oprymeas tabletten met verlengde afgifte		
Week	Dagelijkse dosis (mg)	Aantal tabletten
1	0,26	Eén Oprymeas-tablet met verlengde afgifte van 0,26 mg van blister "Week 1".
2	0,52	Eén Oprymeas-tablet met verlengde afgifte van 0,52 mg van blister "Week 2".
3	1,05	Eén Oprymeas-tablet met verlengde afgifte van 1,05 mg van blister "Week 3".

De gebruikelijke onderhoudsdosering is 1,05 mg per dag. Het kan echter nodig zijn om uw dosering verder te verhogen. Indien nodig, kan uw arts de dosering verhogen tot maximaal 3,15 mg pramipexol per dag. Het gebruik van een lagere onderhoudsdosering van één Oprymeas-tablet met verlengde afgifte van 0,26 mg per dag is ook mogelijk.

Patiënten met een nieraandoening

Als u een nieraandoening heeft, kan uw arts u aanraden om in de eerste week slechts om de dag de gebruikelijke aanvangsdosering van één tablet met verlengde afgifte van 0,26 mg in te nemen. Na deze week kan uw arts de doseringsfrequentie verhogen naar dagelijks één tablet met verlengde afgifte van 0,26 mg. Als verdere verhoging van de dosis nodig is, kan uw arts uw dosis aanpassen met stappen van 0,26 mg pramipexol.

Als u ernstige nierproblemen heeft, kan uw arts genoodzaakt zijn u over te zetten op een ander geneesmiddel met pramipexol. Als uw nierproblemen tijdens de behandeling verergeren, dient u zo snel mogelijk contact op te nemen met uw arts.

Als u wordt overgezet van Oprymeas-tabletten (met directe afgifte)

Uw arts zal uw dosis Oprymeas-tabletten met verlengde afgifte bepalen op basis van de door u gebruikte dosis Oprymeas-tabletten (met directe afgifte).

Neem de dag voor u zult overstappen uw Oprymeas-tabletten (met directe afgifte) gewoon in zoals u gewend bent. Neem de volgende ochtend uw Oprymeas-tabletten met verlengde afgifte in en neem geen Oprymeas-tabletten (met directe afgifte) meer in.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Wanneer u per ongeluk te veel tabletten heeft ingenomen,

- neem dan direct contact op met uw arts of de eerste hulppost van het dichtstbijzijnde ziekenhuis voor advies;
- kunt u last krijgen van overgeven, rusteloosheid of een van de andere bijwerkingen zoals beschreven in hoofdstuk 4 "Mogelijke bijwerkingen".

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u een dosis Oprymeas vergeet in te nemen, maar u herinnert zich dit binnen 12 uur na het gebruikelijke inname-tijdstip, neem uw tablet dan direct in en neem uw volgende tablet op het normale tijdstip in.

Als u een dosis langer dan 12 uur vergeet in te nemen, neem gewoon de volgende dosis in op het gebruikelijke tijdstip. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met Oprymeas zonder eerst met uw arts te overleggen. Als u moet stoppen met het innemen van dit geneesmiddel, zal uw arts de dosis geleidelijk verlagen. Dit vermindert de kans op verergering van de ziekteverschijnselen.

Als u lijdt aan de ziekte van Parkinson, dient u de behandeling met Oprymea niet abrupt te beëindigen. Ineens stoppen kan ertoe leiden dat u last krijgt van een zogeheten maligne neuroleptisch syndroom. Deze aandoening kan een ernstig risico voor de gezondheid zijn. De verschijnselen omvatten:

- akinesie (verlies van spierbeweging)
- stijve spieren
- koorts
- instabiele bloeddruk
- tachycardie (verhoogde hartslag)
- verwardheid
- verminderd bewustzijn (bv. coma)

Als u minder Oprymea gaat gebruiken of ermee stopt, kan een medische aandoening ontstaan die dopamine agonist onttrekkingssyndroom wordt genoemd. De verschijnselen bestaan onder meer uit depressie, apathie, angst, vermoeidheid, zweten of pijn. Als deze verschijnselen bij u ontstaan, moet u contact opnemen met uw arts.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De bijwerkingen zijn onderverdeeld in de volgende frequenties:

Zeer vaak	komt voor bij meer dan 1 op de 10 patiënten
Vaak	komt voor bij maximaal 1 op de 10 patiënten
Soms	komt voor bij maximaal 1 op de 100 patiënten
Zelden	komt voor bij maximaal 1 op de 1.000 patiënten
Zeer zelden	komt voor bij minder dan 1 op de 10.000 patiënten
Niet bekend	De frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

De volgende bijwerkingen kunnen voorkomen:

Zeer vaak:

- dyskinesie (bv. abnormale, ongecontroleerde bewegingen van de ledematen)
- slaperigheid
- duizeligheid
- misselijkheid (ziek voelen).

Vaak:

- drang tot abnormaal gedrag
- hallucinaties (zien, horen en voelen van dingen die er niet zijn)
- verwardheid
- vermoeidheid
- slapeloosheid (insomnie)
- overmatige vochtophoping, gewoonlijk in de benen (perifeer oedeem)
- hoofdpijn
- hypotensie (lage bloeddruk)
- abnormale dromen
- obstipatie (verstopping)
- verslechterd zicht
- overgeven
- gewichtsverlies inclusief verminderde eetlust.

Soms:

- paranoia (bv. overmatige angst voor het eigen welzijn)
- waanideeën
- overmatige slaperigheid overdag en plotseling in slaap vallen
- geheugenverlies
- hyperkinesie (meer bewegen en niet stil kunnen zitten)
- gewichtstoename
- allergische reacties (bv. uitslag, jeuk, overgevoeligheid)
- flauwvallen
- hartfalen (hartproblemen die kortademigheid of gezwollen enkels kunnen veroorzaken)*
- rusteloosheid
- dyspneu (moeilijkheden met ademen)
- de hik
- pneumonie (longontsteking)
- onvermogen om de impuls, prikkel of verleiding te weerstaan om een daad uit te voeren die schadelijk kan zijn voor u of anderen, dat kan inhouden:
 - sterke impuls om overmatig te gokken, ondanks ernstige persoonlijke of familiale gevolgen
 - verstoorde of verhoogde seksuele interesse en gedrag van beduidend grote zorg voor u of voor anderen, bijvoorbeeld een verhoogde seksuele drift
 - niet te beheersen overmatig winkelen of uitgeven van geld
 - eetaanvallen (het eten van grote hoeveelheden voedsel in korte tijd), of dwangmatig eten (het eten van meer voedsel dan normaal en meer dan nodig is om uw honger te stillen).*
- delirium (verminderd besef, verwardheid, verlies van realiteitszin).

Zelden:

- manie (opwinding, opgetogen gevoel, of overdreven enthousiast).

Niet bekend:

- Na stopzetten of verminderen van uw behandeling met SIFROL kunnen de volgende symptomen optreden: depressie, apathie, angst, vermoeidheid, zweten of pijn (dopamine-agonistonttrekkingssyndroom genaamd).

Vertel het uw arts als u een van deze gedragswijzen doormaakt; hij zal manieren bespreken om met de symptomen om te gaan of te verminderen.

Een precieze schatting van de frequentie is niet mogelijk voor de bijwerkingen met een *, aangezien deze bijwerkingen niet zijn waargenomen bij klinische onderzoeken waarin 2.762 patiënten werden behandeld met pramipexol. De frequentie is waarschijnlijk niet hoger dan "soms".

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de verpakking na "EXP". Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is pramipexol. Elke tablet met verlengde afgifte bevat 0,26 mg, 0,52 mg of 1,05 mg pramipexol als respectievelijk 0,375 mg, 0,75 mg of 1,5 mg pramipexoldihydrochloride-monohydraat.
- De andere stoffen in dit middel zijn hypromellose, maïszetmeel, colloïdaal watervrije silica en magnesiumstearaat.

Hoe ziet Oprymea eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Oprymea 0,26 mg tabletten met verlengde afgifte zijn witte of bijna witte, ronde (diameter 10 mm), aan beide kanten iets bolle tabletten gegraveerd met P1 aan één kant, met schuin aflopende randen en mogelijk gevlekt.

Oprymea 0,52 mg tabletten met verlengde afgifte zijn witte of bijna witte, ronde (diameter 10 mm), aan beide kanten iets bolle tabletten gegraveerd met P2 aan één kant, met schuin aflopende randen en mogelijk gevlekt.

Oprymea 1,05 mg tabletten met verlengde afgifte zijn witte of bijna witte, ronde (diameter 10 mm), aan beide kanten iets bolle tabletten gegraveerd met P3 aan één kant, met schuin aflopende randen en mogelijk gevlekt.

3-weken initiatie behandelingsverpakking bevat 21 tabletten met verlengde afgifte in 3 verpakkingen:

- de verpakking met vermelding “Week 1” bevat 1 blister van 7 tabletten van 0,26 mg,
- de verpakking met vermelding “Week 2” bevat 1 blister van 7 tabletten van 0,52 mg,
- de verpakking met vermelding “Week 3” bevat 1 blister van 7 tabletten van 1,05 mg.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië

Fabrikant

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Danmark

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Malta

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Deutschland

TAD Pharma GmbH
Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal
Tel: + 372 (0) 6 671 658

Ελλάδα

QUALIA PHARMA S.A.
Τηλ: + 30 210 6256177

España

KRKA Farmacéutica, S.L.
Tel: + 34 911 61 03 80

France

KRKA France Eurl
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 100

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Ísland

LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.
Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Nederland

KRKA Belgium, SA.
Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Norge

KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest
Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy
Puh/Tel: + 358 20 754 5330

Sverige

KRKA Sverige AB
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

United Kingdom (Northern Ireland)

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

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