

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SENEFOR 0,088 mg compresse
SENEFOR 0,18 mg compresse
SENEFOR 0,7 mg compresse
SENEFOR 1,1 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

SENEFOR 0,088 mg compresse:

Ogni compressa contiene 0,088 mg di pramipexolo base (come 0,125 mg di pramipexolo dicloridrato monoidrato).

SENEFOR 0,18 mg compresse:

Ogni compressa contiene 0,18 mg di pramipexolo base (come 0,25 mg di pramipexolo dicloridrato monoidrato).

SENEFOR 0,7 mg compresse:

Ogni compressa contiene 0,7 mg di pramipexolo base (come 1,0 mg di pramipexolo dicloridrato monoidrato).

SENEFOR 1,1 mg compresse:

Ogni compressa contiene 1,1 mg di pramipexolo base (come 1,5 mg di pramipexolo dicloridrato monoidrato).

Nota:

Le dosi di pramipexolo pubblicate in letteratura si riferiscono al sale, quindi le dosi saranno espresse sia in termini di pramipexolo base che di pramipexolo sale (tra parentesi).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

Le compresse da 0,088 mg sono bianche, rotonde con impresso "P9AL 0.088" su un lato.

Le compresse da 0,18 mg sono bianche, oblunghe con una linea di frattura sottile e con impresso "P9AL 0.18" su di un lato ed una linea di frattura più marcata sull'altro. La compressa può essere divisa in due metà uguali.

Le compresse da 0,7 mg sono bianche, rotonde e biconvesse con una linea di frattura su entrambi i lati e con impresso "P9AL 0.7" su di un lato. La compressa può essere divisa in due metà uguali.

Le compresse da 1,1 mg sono bianche, rotonde e biconvesse con una linea di frattura su entrambi i lati e con impresso "P9AL 1.1" su di un lato. La compressa può essere divisa in due metà uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

SENEFOR è indicato nel trattamento sintomatologico della malattia di Parkinson idiopatica, da solo (senza levodopa) o in associazione con levodopa, cioè nel corso della malattia, in fase avanzata quando l'effetto della levodopa svanisce o diventa discontinuo ed insorgono fluttuazioni dell'effetto terapeutico (fluttuazioni di fine dose o "on/off").

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Trattamento iniziale:

I dosaggi devono essere aumentati gradualmente iniziando da 0,264 mg di base (0,375 mg di sale) al giorno e poi incrementati ogni 5 - 7 giorni. Per ciascun paziente è necessario incrementare gradualmente il dosaggio fino al raggiungimento del massimo beneficio terapeutico, purché non compaiano effetti collaterali gravi.

| Schema posologico ascendente di SENEFOR | | | | |
|-----------------------------------------|----------------------|-----------------------------------------|----------------------|-----------------------------------------|
| Settiman a | Dose (mg di base) | Dose totale giornaliera (mg di base) | Dose (mg di sale) | Dose totale giornaliera (mg di sale) |
| 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 |

* Utilizzando le compresse da 0.7 mg: ½ compressa per tre volte al di

Se è necessario un ulteriore incremento della dose, la dose giornaliera può essere aumentata di 0,54 mg (0,75 mg di sale) ad intervalli settimanali fino ad una dose massima di 3,3 mg di base (4,5 mg di sale) al giorno.

Tuttavia, si deve considerare che a dosi superiori a 1,5 mg/die (di sale) i casi di sonnolenza sono più frequenti (vedere paragrafo 4.8).

Trattamento di mantenimento

La dose individuale di mantenimento per ciascun paziente deve essere compresa tra 0,264 mg di base (0,375 mg di sale) e un massimo di 3,3 mg di base (4,5 mg di sale) al giorno. In tre studi clinici su pazienti durante l'incremento della dose, il pramipexolo si è dimostrato efficace a partire da un dosaggio di 1,1 mg di base (1,5 mg di sale) al giorno. Ulteriori modifiche del dosaggio devono essere effettuate tenendo conto della risposta clinica e dell'incidenza degli effetti indesiderati. Negli studi clinici circa il 5 % dei pazienti sono stati trattati con dosaggi inferiori a 1,1 mg (1,5 mg di sale). Nella malattia di Parkinson in fase avanzata dosi giornaliere superiori a 1,1 mg (1,5 mg di sale) possono essere efficaci in pazienti dove si desidera attuare una riduzione della terapia con levodopa. Si raccomanda di ridurre la dose di levodopa sia durante l'incremento del dosaggio di pramipexolo, sia durante la terapia di mantenimento, in base alla risposta individuale dei pazienti.

Interruzione del trattamento

L'interruzione brusca della terapia dopaminergica può portare allo sviluppo di una sindrome neurolettica maligna. Pertanto, il pramipexolo deve essere diminuito gradualmente in quantità di 0,54 mg di base (0,75 mg di sale) al giorno fino a che la dose giornaliera si riduce a 0,54 mg di base (0,75 mg di sale). Successivamente la dose deve essere ridotta di 0,264 mg di base (0,375 mg di sale) al giorno (vedere paragrafo 4.4).

Posologia in pazienti con compromissione renale

L'eliminazione di pramipexolo dipende dalla funzionalità renale. Si suggerisce il seguente schema posologico per iniziare la terapia:

Pazienti con clearance della creatinina superiore a 50 ml/min non richiedono una riduzione della dose giornaliera.

In pazienti con clearance della creatinina compresa tra 20 e 50 ml/min, la dose giornaliera di pramipexolo va suddivisa in due somministrazioni, iniziando da 0,088 mg di base (0,125 mg di sale) due volte al giorno (0,176 mg di base/0,25 mg di sale al giorno).

In pazienti con clearance della creatinina minore di 20 ml/min, la dose giornaliera di pramipexolo deve essere somministrata in dose unica partendo da 0,088 mg di base (0,125 mg di sale) al giorno.

Se la funzionalità renale diminuisce durante la terapia di mantenimento, ridurre la dose giornaliera di pramipexolo della stessa percentuale della diminuzione della clearance della creatinina; per esempio se la clearance della creatinina diminuisce del 30 %, ridurre la dose giornaliera di pramipexolo del 30 %. La dose giornaliera deve essere somministrata in due volte se la clearance della creatinina è compresa tra 20 e 50 ml/min, e in dose unica giornaliera se la clearance della creatinina è minore di 20 ml/min.

Posologia in pazienti con compromissione epatica

La presenza di compromissione epatica non richiede probabilmente alcuna diminuzione della dose, poiché circa il 90 % del principio attivo assorbito è escreto tramite i reni. Ad ogni modo, non è nota la potenziale influenza dell'insufficienza epatica sulla farmacocinetica di pramipexolo.

Posologia in bambini e adolescenti

L'uso di pramipexolo non è raccomandato nei bambini ed adolescenti al di sotto di 18 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e efficacia.

Modo di somministrazione

Le compresse devono essere somistrate per via orale, deglutite con acqua, con o senza cibo. Il dosaggio giornaliero è somministrato 3 volte al giorno in dosi uguali.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al pramipexolo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Quando pramipexolo è prescritto a pazienti con compromissione renale, affetti da malattia di Parkinson, si suggerisce una riduzione della dose come descritto nel paragrafo 4.2.

Allucinazioni

Un noto effetto collaterale del trattamento con agonisti della dopamina e levodopa è la comparsa di allucinazioni. I pazienti devono essere informati che possono verificarsi allucinazioni (soprattutto visive).

Discinesia

Nella malattia di Parkinson in fase avanzata, in associazione con levodopa nel corso della titolazione iniziale di pramipexolo si può verificare discinesia. Se ciò avviene la dose di levodopa deve essere diminuita.

Esordio improvviso di episodi di sonno e sonnolenza

Pramipexolo può provocare sonnolenza ed episodi di sonno ad esordio improvviso, particolarmente in pazienti con malattia di Parkinson. In rari casi è stato riportato sonno ad esordio improvviso durante le attività diurne, talvolta senza avviso o segni premonitori. I pazienti in trattamento con SENEFOR devono essere informati di questo e avvertiti di prestare cautela durante la guida di autoveicoli o durante l'utilizzo di macchine in funzione. I pazienti che hanno manifestato sonnolenza e/o un episodio di sonno ad esordio improvviso, devono astenersi dalla guida o dall'uso di macchinari durante il trattamento con pramipexolo. Inoltre, potrebbe essere considerata una riduzione del dosaggio o l'interruzione della terapia. A causa di possibili effetti aggiuntivi, occorre raccomandare attenzione quando i pazienti assumono medicinali sedativi o alcool in associazione a pramipexolo (vedere paragrafi 4.7 e 4.8).

Disturbi del controllo degli impulsi e comportamenti compulsivi

I pazienti devono essere regolarmente monitorati per lo sviluppo di disturbi del controllo degli impulsi. I pazienti e coloro che si occupano dei pazienti devono essere consapevoli che i sintomi comportamentali del disturbo del controllo degli impulsi incluso gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, shopping compulsivo o spesa eccessiva, bulimia e impulso incontrollato ad alimentarsi, possono verificarsi in pazienti trattati con agonisti della dopamina, incluso Senefor. Una riduzione della dose/sospensione graduale fino ad interruzione dovrebbero essere considerati se tali sintomi si sviluppano.

Pazienti con disturbi psicotici

Pazienti con disturbi psicotici devono essere trattati con agonisti dopaminergici solo se i potenziali benefici superano i potenziali rischi.

La co-somministrazione di medicinali antipsicotici con il pramipexolo deve essere evitata (vedere paragrafo 4.5).

Controlli oftalmologici

Si raccomandano controlli oftalmologici ad intervalli regolari o qualora si verificano alterazioni della visione.

Gravi malattie cardiovascolari

In caso di gravi malattie cardiovascolari è necessaria particolare attenzione. Si raccomanda di controllare la pressione arteriosa, specialmente all'inizio del trattamento, a causa del generale rischio di ipotensione posturale associata alla terapia dopaminergica.

Sindrome maligna da neurolettici

A seguito di interruzione brusca della terapia dopaminergica, sono stati riportati sintomi da sindrome maligna da neurolettici (vedere paragrafo 4.2).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Legame alle proteine plasmatiche

Il pramipexolo ha affinità molto bassa per le proteine plasmatiche (< 20 %) e la biotrasformazione osservata nell'uomo è minima. Pertanto le interazioni con altri medicinali che influiscono sul legame alle proteine plasmatiche o sull'eliminazione mediante biotrasformazione sono improbabili. Poiché gli anticolinergici sono eliminati principalmente per biotrasformazione, la possibilità di interazione è limitata, anche se un'interazione con anticolinergici non è stata studiata. Non c'è interazione farmacocinetica con selegilina e levodopa.

Inibitori/competitori della via di eliminazione renale attiva

La cimetidina ha determinato una riduzione nella clearance renale del pramipexolo del 34 % circa, presumibilmente tramite l'inibizione della secrezione da parte del sistema di trasporto cationico dei tubuli renali. Pertanto, i medicinali che inibiscono questo meccanismo di eliminazione renale attiva o che sono eliminati tramite questa via, quali la cimetidina e la amantadina possono interagire con il pramipexolo determinando una diminuzione della clearance di uno o di entrambi i medicinali. Quando questi medicinali sono somministrati contemporaneamente a pramipexolo si deve valutare l'opportunità di una riduzione della dose di pramipexolo.

Associazione con levodopa

Quando pramipexolo è somministrato in associazione con levodopa si raccomanda di ridurre la dose di levodopa e di tenere costante la dose degli altri medicinali antiparkinsoniani durante l'incremento della dose di pramipexolo.

A causa di possibili effetti aggiuntivi, occorre raccomandare attenzione quando i pazienti assumono medicinali sedativi o alcool in associazione a pramipexolo.

Medicinali antipsicotici

La co-somministrazione di medicinali antipsicotici con il pramipexolo deve essere evitata (vedere paragrafo 4.4), per esempio se possono essere attesi effetti di tipo antagonista.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non sono stati studiati nella donna gli effetti sulla gravidanza e l'allattamento. Il pramipexolo non si è dimostrato teratogeno nel ratto e nel coniglio, ma è risultato embriotossico nel ratto a dosaggi tossici per la madre (vedere paragrafo 5.3). Pramipexolo non deve essere utilizzato durante la gravidanza ad eccezione dei casi in cui sia chiaramente necessario, cioè solo se i potenziali benefici giustificano i potenziali rischi per il feto.

Poiché il trattamento con pramipexolo inibisce nell'uomo la secrezione di prolattina, si può verificare un'inibizione della lattazione.

Nella donna non sono stati effettuati studi sull'escrezione di pramipexolo nel latte materno. Nel ratto la concentrazione di principio attivo, valutata mediante radiomarcatura, nel latte è maggiore rispetto a quella ematica. Non essendo disponibili dati clinici, pramipexolo non deve essere somministrato durante l'allattamento. Comunque, se la sua somministrazione è necessaria, l'allattamento deve essere interrotto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Pramipexolo compromette la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Possono verificarsi allucinazioni o sonnolenza.

I pazienti in trattamento con SENEFOR che presentano sonnolenza e/o episodi di sonno ad esordio improvviso, devono essere informati di non guidare né di intraprendere attività in cui un insufficiente stato di vigilanza potrebbe porre loro o altri a rischio di gravi incidenti o di morte (ad es. macchine in funzione) fino a quando la ricorrenza di tali episodi e la sonnolenza siano scomparsi (vedere anche paragrafo 4.4, 4.5, e 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Eventi avversi attesi

Le seguenti reazioni avverse sono attese con l'uso di pramipexolo: sogni anomali, amnesia, sintomi comportamentali di disturbi del controllo degli impulsi e compulsioni come alimentazione incontrollata, shopping compulsivo, ipersessualità, gioco d'azzardo patologico, stato confusionale, stipsi, delirio, capogiri, discinesia, senso di affaticamento, allucinazioni, cefalea, ipercinesia, iperfagia, ipotensione, insonnia, alterazioni della libido, nausea, paranoia, edema periferico, prurito, eruzione cutanea ed altre reazioni di ipersensibilità, irrequietezza, sonnolenza, episodi di sonno ad esordio improvviso, sincope, disturbi della vista inclusa visione offuscata e acutezza visiva ridotta, vomito, calo di peso, aumento di peso.

Sulla base dell'analisi dei dati accorpati degli studi verso placebo, comprendenti un totale di 1923 pazienti trattati con pramipexolo e 1354 pazienti trattati con placebo, le reazioni avverse sono state frequentemente riportate in entrambi i gruppi. Il 63 % dei pazienti trattati con pramipexolo ed il 52 % dei pazienti trattati con placebo ha riportato almeno una reazione avversa.

La tabella 1 mostra la frequenza delle reazioni avverse al farmaco dagli studi clinici controllati verso placebo per la malattia di Parkinson. Le reazioni avverse al farmaco riportate in questa tabella sono quelle verificatesi nell' 0.1 % o più dei pazienti trattati con pramipexolo e sono state riportate significativamente più spesso nei pazienti trattati con pramipexolo che in quelli trattati con placebo, o dove la reazione sia stata ritenuta clinicamente rilevante. Comunque, la maggior parte delle reazioni avverse al farmaco comuni sono state da lievi a moderate, esse solitamente si manifestano all'inizio della terapia e poi per la maggior parte tendono a scomparire continuando il trattamento.

All'interno della classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono elencate per frequenza (numero di pazienti che si prevede manifestino la reazione) utilizzando i seguenti valori: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); molto raro ($< 1/10,000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Le reazioni avverse al farmaco più comunemente riportate ($\geq 5\%$) in pazienti con la malattia di Parkinson più frequenti con il trattamento con pramipexolo rispetto a placebo sono state nausea, discinesia, ipotensione, capogiri, sonnolenza, insonnia, stipsi, allucinazioni, cefalea e senso di affaticamento. L'incidenza della sonnolenza è più alta a dosi maggiori di 1,5 mg di sale al giorno (vedere paragrafo 4.2). Reazioni avverse al farmaco più frequenti in associazione a levodopa sono state discinesie. L'ipotensione può verificarsi all'inizio del trattamento, specialmente se il pramipexolo è titolato troppo velocemente.

Tabella 1:

| Classificazione per Sistemi e Organi | Reazioni Avverse al Farmaco |
|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Disturbi psichiatrici | |
| Comune | sogni anomali, sintomi comportamentali di disturbi del controllo degli impulsi e compulsioni; stato confusionale, allucinazioni, insonnia, irrequietezza |
| Non comune | shopping compulsivo, delirio, ipersessualità, disturbi della libido, paranoia, gioco d'azzardo patologico |
| Non nota | alimentazione incontrollata, iperfagia |
| Patologie del sistema nervoso | |
| Molto comune | capogiri, discinesia, sonnolenza |
| Comune | amnesia, cefalea |
| Non comune | ipercinesia, episodi di sonno ad esordio improvviso, sincope |
| Patologie dell'occhio | |
| Comune | disturbi della vista incluse visione offuscata e acutezza visiva ridotta |
| Patologie vascolari | |
| Molto comune | ipotensione |
| Patologie gastrointestinali | |
| Molto comune | nausea |
| Comune | stipsi, vomito |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | |
| Non comune | ipersensibilità, prurito, eruzione cutanea |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | |
| Comune | senso di affaticamento, edema periferico |
| Esami diagnostici | |
| Comune | calo di peso |
| Non comune | aumento di peso |

Sonnolenza

Pramipexolo è associato a sonnolenza (8,6%) ed è stato associato non comunemente a sonnolenza eccessiva diurna e ad episodi di sonno ad esordio improvviso (0,1%) vedere anche paragrafo 4.4.

Alterazioni della libido

Pramipexolo può essere associato ad alterazioni della libido, aumento (0,1%) o diminuzione (0,4%).

Disturbi del controllo degli impulsi e comportamenti compulsivi

Nei pazienti trattati con agonisti della dopamina e/o levodopa per il trattamento del morbo di Parkinson, specialmente ad alti dosaggi, sono stati segnalati gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, shopping compulsivo o spesa eccessiva, bulimia e impulso incontrollato ad alimentarsi che possono verificarsi in pazienti trattati con agonisti della dopamina, incluso Senefir generalmente reversibili con la riduzione della dose o interruzione del trattamento (vedere anche paragrafo 4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego)

In uno studio trasversale, di screening retrospettivo e caso controllo effettuato su 3.090 pazienti con malattia di Parkinson, il 13,6% di tutti i pazienti trattati con dopaminergici o non-dopaminergici manifestava sintomi di disturbo del controllo degli impulsi durante i sei mesi passati. Le manifestazioni

osservate includevano gioco d'azzardo patologico, shopping compulsivo, alimentazione incontrollata e comportamento sessuale compulsivo (ipersessualità). Possibili fattori di rischio indipendenti per i disturbi del controllo degli impulsi includevano trattamenti dopaminergici e dosi più elevate di trattamento dopaminergico, età non troppo avanzate (≤ 65 anni), il non essere sposati e casi in famiglia, riferiti dal paziente, di propensione per il gioco d'azzardo patologico.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto rischio/beneficio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Non vi è esperienza diretta di un sovradosaggio. Le reazioni avverse attese dovrebbero essere quelle correlate al profilo farmacodinamico di un agonista della dopamina, inclusi nausea, vomito, ipercinesia, allucinazioni, agitazione e ipotensione. Non vi è un antidoto prestabilito in caso di sovradosaggio da agonista dopaminergico. Se sono presenti i segni di una stimolazione del sistema nervoso centrale, può essere utilizzato un agente neurolettico. Il trattamento del sovradosaggio può richiedere misure generali di supporto insieme a lavanda gastrica, somministrazione di liquidi per via endovenosa, somministrazione di carbone attivo e monitoraggio elettrocardiografico.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agonisti della dopamina, codice ATC: N04BC05.

Il pramipexolo è un agonista della dopamina e si lega con alta selettività e specificità ai recettori della sottofamiglia D2 della dopamina, nella quale ha affinità preferenziale per i recettori D3; è dotato di attività intrinseca completa.

Il pramipexolo allevia i deficit motori parkinsoniani stimolando i recettori della dopamina nel corpo striato. Studi sugli animali hanno dimostrato che il pramipexolo inibisce la sintesi, il rilascio e il turnover della dopamina.

In volontari sani è stata osservata una diminuzione dose-dipendente di prolattina.

Studi clinici nella malattia di Parkinson

Nei pazienti, pramipexolo allevia i segni e i sintomi della malattia di Parkinson idiopatica. Gli studi clinici controllati hanno coinvolto approssimativamente 2100 pazienti con gravità della patologia compresa tra gli stadi I e IV di Hoehn e Yahr. Di questi, circa 900 pazienti erano allo stadio più avanzato della malattia, ricevevano terapia concomitante con levodopa e soffrivano di complicazioni motorie.

Nella malattia di Parkinson in fase iniziale ed in fase avanzata, l'efficacia di pramipexolo negli studi clinici controllati si è mantenuta per circa sei mesi. Nel follow-up in aperto, durato per più di tre anni, non si è manifestato alcun segno di diminuzione dell'efficacia. In uno studio clinico controllato in doppio-cieco durato due anni, il trattamento iniziale con pramipexolo ritardava significativamente l'insorgenza di complicazioni motorie e quando confrontato al trattamento iniziale con levodopa, riduceva la loro frequenza. Il ritardo delle complicanze motorie ottenuto con pramipexolo deve controbilanciare la maggiore efficacia sulla funzionalità motoria della levodopa (come misurato dalla variazione media del punteggio dell'UPDRS). L'incidenza complessiva di allucinazioni e sonnolenza era generalmente più elevata durante la fase di titolazione nel gruppo pramipexolo. Tuttavia non c'era una differenza significativa durante la fase di mantenimento. Questi aspetti dovrebbero essere presi in considerazione quando si inizia un trattamento con pramipexolo nei pazienti con malattia di Parkinson.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione orale il pramipexolo è rapidamente e completamente assorbito. La biodisponibilità assoluta è maggiore del 90% e la concentrazione plasmatica massima si verifica tra 1 e 3 ore. L'assunzione di cibo non riduce l'entità dell'assorbimento di pramipexolo ma ne riduce la velocità. Il pramipexolo mostra una cinetica lineare e una bassa variabilità tra i pazienti dei livelli plasmatici.

Nell'uomo il legame proteico del pramipexolo è molto basso (< 20 %) e il volume di distribuzione è elevato (400 l). Nel ratto si sono osservate elevate concentrazioni di pramipexolo nei tessuti cerebrali (circa 8 volte superiori rispetto al plasma).

Nell'uomo il pramipexolo è metabolizzato solo in piccola parte.

La via principale di eliminazione del pramipexolo è l'escrezione renale, in forma immodificata. Circa il 90 % del farmaco ¹⁴C-marcato assorbito viene escreto attraverso i reni, mentre si rinviene nelle feci una percentuale inferiore al 2%. La clearance totale del pramipexolo è di circa 500 ml/min e la clearance renale è di circa 400 ml/min. L'emivita (t_{1/2}) varia da 8 ore nel giovane a 12 ore nell'anziano.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità a dosi ripetute hanno dimostrato che il pramipexolo esercita effetti funzionali, coinvolgendo principalmente il Sistema Nervoso Centrale e il sistema riproduttivo femminile, probabilmente a causa dell'eccessivo effetto farmacodinamico del farmaco.

Nella cavia sono state rilevate diminuzioni della pressione diastolica e sistolica e della frequenza cardiaca; nella scimmia è stata notata una tendenza ad un effetto ipotensivo.

Gli effetti potenziali del pramipexolo sulla funzione riproduttiva sono stati studiati nel ratto e nel coniglio. Il pramipexolo non è risultato teratogeno nel ratto e nel coniglio ma si è dimostrato embriotossico nel ratto a dosi tossiche per la madre. Viste le specie animali studiate e i limitati parametri valutati, gli eventi avversi del pramipexolo sulla gravidanza e sulla fertilità maschile non sono stati ancora completamente chiariti.

Il pramipexolo non è risultato genotossico. In uno studio di carcinogenesi, i ratti maschi hanno sviluppato iperplasia e adenomi delle cellule di Leydig, attribuibili all'effetto inibitorio del pramipexolo sulla secrezione di prolattina. Queste osservazioni non sono rilevanti per l'impiego clinico nell'uomo. Lo stesso studio ha dimostrato che a dosi di 2 mg/kg (di sale) o più elevate, il pramipexolo causa degenerazione retinica nel ratto albino. Quest'ultimo effetto non è stato osservato nel ratto dotato dei normali pigmenti né in uno studio di cancerogenesi a 2 anni nel topo albino e in tutte le altre specie studiate.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Amido pre-gelatinizzato
Mannitolo
Povidone K-29/32
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di OPA/alluminio/PVC-alluminio.
Astucci contenenti 30 compresse in blister.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Fidia Farmaceutici S.p.A. – Via Ponte della Fabbrica 3/A – 35031 Abano Terme (PD)

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

| | |
|-------------------------------------------|-------------------|
| SENEFOR 0,088 mg compresse – 30 compresse | n. AIC: 040036016 |
| SENEFOR 0,18 mg compresse – 30 compresse | n. AIC: 040036028 |
| SENEFOR 0,7 mg compresse – 30 compresse | n. AIC: 040036042 |
| SENEFOR 1,1 mg compresse – 30 compresse | n. AIC: 040036055 |

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 11.07.2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

GG/MM/AAAA