

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Xadago 50 mg potahované tablety
Xadago 100 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Xadago 50 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje safinamidi mesilas odpovídající safinamidum 50 mg.

Xadago 100 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje safinamidi mesilas odpovídající safinamidum 100 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

Xadago 50 mg potahované tablety

Oranžová až červenohnědá kovově lesklá kulatá bikonkávní potahovaná tableta o průměru 7 mm s vyraženou silou „50“ na jedné straně tablety.

Xadago 100 mg potahované tablety

Oranžová až červenohnědá kovově lesklá kulatá bikonkávní potahovaná tableta o průměru 9 mm s vyraženou silou „100“ na jedné straně tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Xadago je indikován k léčbě dospělých pacientů s idiopatickou Parkinsonovou nemocí (PN) jako přídatná léčba k léčbě stabilní dávkou levodopy (L-dopa) v monoterapii nebo kombinované terapii s jiným antiparkinsonikem u pacientů ve středně pokročilém až pokročilém stádiu s fluktuacemi.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Léčbu safinamidem je třeba zahájit v dávce 50 mg denně. Tuto denní dávku lze zvýšit na 100 mg/den podle individuální klinické potřeby.
Pokud dojde k vynechání dávky, má se následující dávka užít v obvyklou dobu následující den.

Starší pacienti

Starší pacienti nevyžadují žádnou úpravu dávkování.

Zkušenosti s použitím safinamidu u pacientů starších 75 let jsou omezené.

Porucha funkce jater

Použití safinamidu u pacientů s těžkou poruchou funkce jater je kontraindikováno (viz bod 4.3). U pacientů s mírnou poruchou funkce jater se nevyžaduje žádná úprava dávkování. Nižší dávka 50 mg/den se doporučuje u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater. Pokud u pacientů dojde k progresi poruchy funkce jater ze středně těžké na těžkou, safinamid je třeba vysadit (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin se nevyžaduje žádná úprava dávkování.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost safinamidu u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání

Safinamid se má užívat s vodou.

Safinamid lze užít s jídlem nebo bez něj.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Souběžná léčba jinými inhibitory monoaminoxidázy (MAO) (viz body 4.4 a 4.5).

Souběžná léčba pethidinem (viz body 4.4 a 4.5).

Použití u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.2).

Použití u pacientů s albinismem, degenerací sítnice, uveitidou, vrozenou retinopatií nebo závažnou progresivní diabetickou retinopatií (viz body 4.4 a 5.3).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecné upozornění

Obecně lze safinamid užívat se selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (*selective serotonin re-uptake inhibitor*, SSRI) v nejnižší účinné dávce, je však třeba postupovat opatrně z hlediska serotoninergních příznaků. Je nutné vyhnout se především souběžnému užívání safinamidu s fluoxetinem nebo fluvoxaminem, nebo pokud je nezbytná souběžná léčba, je třeba tyto přípravky užívat v nízké dávce (viz bod 4.5). Před zahájením léčby safinamidem je třeba zvážit eliminační období odpovídající 5 poločasům dříve používaného SSRI.

Mezi přerušением léčby safinamidem a zahájením léčby inhibitory MAO nebo pethidinem musí uplynout nejméně 7 dnů (viz body 4.3 a 4.5).

Když je safinamid podáván souběžně s přípravky, které jsou substráty BCRP, přečtěte si souhrn údajů o přípravku pro daný léčivý přípravek.

Porucha funkce jater

Při zahájení léčby safinamidem u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater je třeba postupovat opatrně. Pokud u pacientů dojde k progresi poruchy funkce jater ze středně těžké na těžkou, safinamid je třeba vysadit (viz body 4.2, 4.3 a 5.2).

Potenciál degenerace sítnice u pacientů s předchozí anamnézou onemocnění sítnice

Safinamid nesmí užívat pacienti s anamnézou oftalmologického onemocnění, které by je vystavilo vyššímu riziku vzniku možných nežádoucích účinků na sítnici (např. rodinná anamnéza dědičného onemocnění sítnice nebo uveitida v anamnéze), viz body 4.3 a 5.3.

Impulzivní poruchy (Impulse control disorder, ICD)

U pacientů léčených agonisty dopaminu a/nebo dopaminergními léčivy se mohou objevit impulzivní poruchy. Některé případy ICD byly hlášeny také u jiných inhibitorů MAO. Léčba safinamidem nebyla spojena s žádným zvýšením výskytu ICD.

Pacienti a jejich ošetřovatelé by měli být poučeni o behaviorálních příznacích ICD, které byly pozorovány u pacientů léčených inhibitory MAO a které zahrnují případy kompulzí, obsesivních myšlenek, patologického hráčství, zvýšeného libida, hypersexuality, impulzivního chování a nutkavého utrácení a nakupování.

Dopaminergní nežádoucí účinky

Safinamid použitý jako doplněk k levodopě může potencovat nežádoucí účinky levodopy a mohou se zhoršit preexistující dyskineze a vyžádat si snížení dávky levodopy. Tento účinek nebyl pozorován, pokud se safinamid používal jako doplněk k agonistům dopaminu u pacientů s časným stadiem PN.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakodynamické lékové interakce *in vivo* a *in vitro*

Inhibitory MAO a pethidin

Safinamid nesmí být podáván s jinými inhibitory MAO (včetně moklobemidu), neboť může hrozit riziko neselektivní inhibice MAO, která může vést k hypertenzní krizi (viz bod 4.3).

V souvislosti se souběžným užíváním pethidinu a inhibitorů MAO byly hlášeny závažné nežádoucí účinky. Jelikož se může jednat o skupinový efekt, souběžné podávání safinamidu s pethidinem je kontraindikováno (viz bod 4.3).

V souvislosti se souběžným užíváním inhibitorů MAO a sympatomimetik byly hlášeny lékové interakce. Vzhledem k inhibiční aktivitě safinamidu je třeba postupovat opatrně při souběžném podávání safinamidu a sympatomimetik, jako jsou ta, které jsou obsažena v nosních a perorálních dekongestivních přípravcích nebo přípravcích proti nachlazení obsahujících efedrin nebo pseudoefedrin (viz bod 4.4).

Dextromethorfan

V souvislosti se souběžným užíváním dextromethorfanu a neselektivních inhibitorů MAO byly hlášeny lékové interakce. Vzhledem k inhibiční aktivitě safinamidu na MAO se souběžné podávání safinamidu a dextromethorfanu nedoporučuje, nebo pokud je nezbytná souběžná léčba, je třeba postupovat opatrně (viz bod 4.4).

Antidepresiva

Souběžné užívání safinamidu s fluoxetinem nebo fluvoxaminem se nedoporučuje (viz bod 4.4); toto opatření je nutné z důvodu výskytu závažných nežádoucích účinků (např. serotoninový syndrom), i když vzácných, které nastaly při podání SSRI a dextromethorfanu s inhibitory MAO. Je-li to nutné, souběžné užívání těchto léčivých přípravků je možné při nejnižší účinné dávce. Před zahájením léčby safinamidem je nutné zvážit eliminační období odpovídající 5 poločasům dříve užitých SSRI.

Při souběžném používání selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (*serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI), tricyklických/tetracyklických antidepresiv a inhibitorů MAO byly hlášeny závažné nežádoucí

účinky (viz bod 4.4). Vzhledem k selektivní a reverzibilní inhibiční aktivitě safinamidu na MAO-B mohou být antidepressiva užívána pouze v nejnižší nutné dávce.

Farmakokinetické lékové interakce *in vivo* a *in vitro*

Safinamid může přechodně inhibovat BCRP *in vitro*. Ve studiích lékové interakce u lidí byla pozorována slabá interakce s rosuvastatinem (násobek zvýšení AUC mezi 1,25 a 2,00), ale žádná významná interakce nebyla zjištěna s diklofenakem.

Doporučuje se sledovat pacienty, pokud je safinamid podán s léčivými přípravky, které jsou substráty BCRP (např. rosuvastatin, pitavastatin, pravastatin, ciprofloxacin, methotrexát, topotekan, diklofenak nebo glibenklamid) a postupovat podle jejich souhrnu údajů o přípravku pro určení, zda je zapotřebí úprava dávky.

Safinamid se téměř exkluzivně vylučuje metabolismem, převážně amidázami o vysoké kapacitě, které dosud nebyly charakterizovány. Safinamid se eliminuje zejména v moči. U mikrosomů jater u člověka (HLM) se N-dealkylační krok zdá být katalyzován CYP3A4, protože clearance safinamidu u HLM byla inhibována ketokonazolem o 90 %.

Safinamid inhibuje OCT1 *in vitro* v klinicky relevantních koncentracích v portální žíle. Proto je nutné zachovávat opatrnost, pokud je safinamid podáván současně s léčivými přípravky, které jsou substráty OCT1 a mají T_{max} podobné safinamidu (2 hodiny) (např. metformin, aciklovir, ganciklovir), protože expozice těmto substrátům by mohla být v důsledku toho zvýšena.

Metabolit NW-1153 je substrátem OAT3 při klinicky významných koncentracích.

Léčivé přípravky, které jsou inhibitory QAT3, mohou při souběžném podávání se safinamidem snížit clearance NW-1153, a zvýšit tak systémovou expozici tomuto metabolitu. Systémová expozice NW-1153 je nízká (1/10 mateřské látky safinamidu). Toto potenciální zvýšení s největší pravděpodobností nemá žádný klinický význam, neboť NW-1153, první produkt metabolické dráhy, se dále přetváří na sekundární a terciární metabolity.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy, které mohou otěhotnět

Safinamid nesmí užívat ženy, které mohou otěhotnět, pokud nepoužívají účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Údaje o podávání safinamidu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Podávání safinamidu se v těhotenství a u žen, které mohou otěhotnět a které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Kojení

Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvířat prokázaly vylučování safinamidu do mateřského mléka (viz bod 5.3).

Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit. Přípravek Xadago se nemá používat během kojení.

Fertilita

Studie na zvířatech naznačují, že léčba safinamidem je spojena s nežádoucími účinky na reprodukci samic potkanů a kvalitu spermií. Fertilita samců potkanů není ovlivněna (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Během léčby safinamidem se může vyskytnout somnolence a závratě, proto pacienti musí být opatrní při používání nebezpečných strojů, včetně řízení motorových vozidel, dokud si nejsou dostatečně jisti, že je safinamid nepříznivě neovlivňuje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějším nežádoucím účinkem hlášeným u pacientů léčených safinamidem při použití v kombinaci s L-dopou samotnou nebo v kombinaci s jinými antiparkinsoniky byla dyskineze. Je známo, že při souběžném použití SSRI, SNRI, tricyklických/tetracyklických antidepresiv a inhibitorů MAO se objevují závažné nežádoucí účinky, jako je hypertenzní krize (vysoký krevní tlak, kolaps), neuroleptický malignantní syndrom (zmatenost, pocení, svalová rigidita, hypertermie, zvýšení CPK), serotoninový syndrom (zmatenost, hypertenze, svalová ztuhlost, halucinace) a hypotenze. U inhibitorů MAO byly hlášeny lékové interakce při souběžném použití se symptatomimetickými léčivými přípravky.

Impulzivní poruchy: u pacientů léčených agonisty dopaminu a/nebo dopaminergní léčbou se mohou objevit patologické hráčství, zvýšené libido, hypersexualita, nutkavé utrácení a nakupování, záchvatovitě a nutkavé přejídání.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Údaje v níže uvedené tabulce zahrnují všechny nežádoucí účinky v klinických studiích, kde se nežádoucí účinek považoval za související s léčbou.

Nežádoucí účinky jsou seřazeny na základě následujících konvencí o vyjadřování frekvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/100$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné
Infekce a infestace			Infekce močových cest	Bronchopneumonie, furunkl, nazofaryngitida, pyodermie, rinitida, zubní infekce, virová infekce
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)			Bazocelulární karcinom	Akrochordon, melanocytický névus, seboroická keratóza, kožní papilom
Poruchy krve a lymfatického systému			Anemie, leukopenie, abnormality červených krvinek	Eozinofilie, lymfopenie
Poruchy metabolismu a výživy			Snížená chuť k jídlu, hypertriglyceridemie, zvýšená chuť k jídlu, hypercholesterolemie,	Kachexie, hyperkalemie

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné
			hyperglykemie	
Psychiatrické poruchy		Insomnie	Halucinace, deprese, abnormální sny, úzkost, stav zmatenosti, afektivní labilita, zvýšené libido, psychotická porucha, neklid, porucha spánku	Kompulze, delirium, dezorientace, iluze, impulzivní chování, ztráta libida, obsedantní myšlenky, paranoia, předčasná ejakulace, spánkové ataky, sociální fobie, sebevražedné myšlenky
Poruchy nervového systému		Dyskineze, somnolence, závrať, bolest hlavy, Parkinsonov a nemoc	Parestezie, porucha rovnováhy, hypstezie, dystonie, nepříjemné pocity v hlavě, dysartrie, synkopa, kognitivní porucha	Abnormální koordinace, porucha pozornosti, dysgeuzie, hyporeflexie, kořenová bolest, syndrom neklidných nohou, sedace
Poruchy oka		Katarakta	Rozmazané vidění, skotom, diplopie, fotofobie, porucha sítnice, konjunktivitida, glaukom	Amblyopie, chromatopsie, diabetická retinopatie, erytropsie, oční hemoragie, bolest oka, otok očního víčka, hypermetropie, keratitida, zvýšená tvorba slz, noční slepota, edém papily, presbyopie, strabismus
Poruchy ucha a labyrintu			Vertigo	
Srdeční poruchy			Palpitace, tachykardie, sinusová bradykardie, arytmie	Infarkt myokardu
Cévní poruchy		Ortostatická hypotenze	Hypertenze, hypotenze, křečová žíla	Arteriální spasmus, arterioskleróza, hypertenzní krize
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Kašel, dyspnoe, rinorea	Bronchospasmus, dysfonie, orofaryngeální bolest, orofaryngeální spasmus
Gastrointestinální poruchy		Nauzea	Zácpa, dyspepsie, zvracení, sucho v ústech,	Peptický vřed, říhání, krvácení v horní části zažívacího traktu

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné
			průjem, bolest břicha, gastritida, flatulence, břišní distenze, hypersekrece slin, refluxní choroba jícnu, aftózní stomatitida	
Poruchy jater a žlučových cest				Hyperbilirubinemie
Poruchy kůže a podkožní tkáně			Hyperhidróza, generalizovaný pruritus, fotosenzitivní reakce, erytém	Alopecie, puchýř, kontaktní dermatitida, dermatóza, ekchymóza, lichenoidní keratóza, noční pocení, bolest kůže, porucha pigmentace, psoriáza, seboroická dermatitida
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			Bolest zad, artralgie, svalové spasmy, svalová rigidita, bolest v končetině, svalová slabost, pocit tíhy	Ankylozující spondylitida, bolest v boku, otok kloubů, muskuloskeletální bolest, myalgie, bolest krku, osteoartróza, synoviální cysta
Poruchy ledvin a močových cest			Nykturie, dysurie	Urgentní močení, polyurie, pyurie, opožděný začátek močení
Poruchy reprodukčního systému a prsu			Erektivní dysfunkce	Benigní hyperplazie prostaty, porucha prsu, bolest prsu
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			Únava, astenie, porucha chůze, periferní edém, bolest, pocit horka	Snížený účinek léku, nesnášenlivost léku, pocit chladu, malátnost, pyrexie, xeróza
Vyšetření			Snížená tělesná hmotnost, zvýšená tělesná hmotnost, zvýšená kreatinfosfokináza v krvi, zvýšené triglyceridy v krvi, zvýšená glukóza v krvi, zvýšená urea v krvi,	Snížený vápník v krvi, snížený draslík v krvi, snížený cholesterol v krvi, zvýšená tělesná teplota, srdeční šelest, abnormální zátěžový srdeční test, snížený hematokrit, snížený hemoglobin, snížené INR, snížený počet lymfocytů,

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné
			zvýšená alkalická fosfatáza v krvi, zvýšený bikarbonát v krvi, zvýšený kreatinin v krvi, prodloužený QT interval na elektrokardiogramu, abnormální funkční jaterní testy, abnormální rozbor moči, zvýšený krevní tlak, snížený krevní tlak, abnormální nálezy při vyšetření zrakových funkcí	snížený počet trombocytů, zvýšené lipoproteiny o velmi nízké hustotě
Poranění, otravy a procedurální komplikace		Pád	Zlomenina nohy	Kontuze, tuková embolie, poranění hlavy, poranění úst, poranění skeletu
Sociální okolnosti				Hráčství

Popis vybraných nežádoucích účinků

Dyskineze se při léčbě objevovala brzy, byla hodnocena jako „závažná“, vedla k přerušení léčby u velmi malého počtu pacientů (přibl. 1,5 %) a u žádného pacienta nevyžadovala snížení dávky.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

U jednoho pacienta s podezřením na užití vyšší dávky, než je předepsaná denní dávka 100 mg po dobu jednoho měsíce, byly hlášeny příznaky jako zmatenost, ospalost, zapomnětlivost a rozšířená zornice. Tyto příznaky odezněly po vysazení léčivého přípravku bez následků.

Očekávaný sled příhod či příznaků po záměrném nebo náhodném předávkování safinamidem bude souviset s jeho farmakodynamickým profilem: Inhibice MAO-B s inhibicí sodíkových (Na^+) kanálů závislou na aktivitě. Příznaky nadměrné inhibice MAO-B (zvýšení hladiny dopaminu) mohou zahrnovat hypertenzi, posturální hypotenzi, halucinace, agitovanost, nauzeu, zvracení a dyskinezi.

Neexistuje žádné antidotum safinamidu ani žádná specifická léčba předávkování safinamidem. Pokud dojde k předávkování, léčbu safinamidem je třeba přerušit a podat podpůrnou léčbu v závislosti na klinické indikaci.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiparkinsonika, inhibitory monoaminoxidázy B, ATC kód: N04BD03

Mechanismus účinku

Safinamid působí prostřednictvím dopaminergních a nedopaminergních mechanismů účinku. Safinamid je vysoce selektivní a reverzibilní inhibitor MAO-B a způsobuje zvýšení extracelulárních hladin dopaminu ve striatu. Safinamid je spojen se stavově závislou inhibicí napěťově řízených sodíkových (Na^+) kanálů a modulací stimulovaného uvolňování glutamátu. Do jaké míry nedopaminergní účinky přispívají k celkovému účinku, nebylo stanoveno.

Farmakodynamické účinky

Populační farmakokinetické (FK) modely vytvořené na základě studií u pacientů s Parkinsonovou nemocí ukazují, že farmakokinetické a farmakodynamické účinky safinamidu nebyly závislé na věku, pohlaví, tělesné hmotnosti, funkci ledvin a užívání levodopy, což naznačuje, že úprava dávek na základě těchto proměnných nebude nutná.

Sdružené analýzy údajů týkajících se nežádoucích účinků z placebem kontrolovaných studií u pacientů s Parkinsonovou nemocí naznačují, že souběžné podávání safinamidu spolu s širokou řadou léčivých přípravků běžně používaných u této populace pacientů (antihypertenziva, beta-blokátory, léky ke snížení cholesterolu, nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky, inhibitory protonové pumpy, antidepresiva apod.) nebylo spojeno se zvýšeným rizikem vzniku nežádoucích účinků. Studie nebyly stratifikovány podle souběžné medikace a u těchto léčivých přípravků nebyly provedeny žádné randomizované studie interakcí.

Klinická účinnost

Studie u pacientů ve středně pokročilém až pokročilém stádiu PN

Účinnost safinamidu jako přídatné léčby u pacientů ve středně pokročilém až pokročilém stádiu PN (LSPD) s motorickými fluktuacemi, kteří v současnosti dostávají L-dopu samotnou nebo v kombinaci s dalšími léčivými přípravky pro léčbu PN, byla hodnocena ve dvou dvojitě zaslepených placebem kontrolovaných studiích: Studie SETTLE (studie 27919, 50 - 100 mg/den, 24 týdnů) a studie 016/018 (50 a 100 mg/den, 2letá dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie).

Primární parametr účinnosti byla změna od výchozího stavu do cílového bodu v délce trvání fáze „ON bez obtěžující dyskineze“.

Sekundární parametry účinnosti zahrnovaly délku trvání fáze OFF, UPDRS II a III (sjednocená stupnice pro hodnocení Parkinsonovy nemoci – části II a III, Unified Parkinson's Disease Rating Scale) a CGI-C (celkový klinický dojem změny, Clinical Global Impression of Change).

Studie SETTLE a 016/018 ukázaly významnou superioritu safinamidu ve srovnání s placebem v cílových dávkách 50 a 100 mg/den pro primární a zvolené sekundární proměnné účinnosti, jak je uvedeno souhrnně v tabulce níže. Účinek na dobu trvání fáze ON byl udržován do konce 24měsíčního období dvojitě zaslepené léčby pro obě dávky safinamidu ve srovnání s placebem.

Studie	016 (24 týdnů)			016/018 (2 roky)			27919 (SETTLE) (24 týdnů)	
Dávka (mg/den) (a)	Placebo	Safinamid		Placebo	Safinamid		Placebo	Safinamid d
		50	100		50	100		50- 100 (d)
Randomizováno	222	223	224	222	223	224	275	274
Věk (roky) (b)	59,4 (9,5)	60,1 (9,7)	60,1 (9,2)	59,4 (9,5)	60,1 (9,7)	60,1 (9,2)	62,1 (9,0)	61,7 (9,0)
Trvání PN (roky) (b)	8,4 (3,8)	7,9 (3,9)	8,2 (3,8)	8,4 (3,8)	7,9 (3,9)	8,2 (3,8)	9,0 (4,9)	8,9 (4,4)
Čas fáze ON bez obtěžující dyskinéze (hodiny) (c)								
Výchozí stav (b)	9,3 (2,2)	9,4 (2,2)	9,6 (2,5)	9,3 (2,2)	9,4 (2,2)	9,6 (2,5)	9,1 (2,5)	9,3 (2,4)
Změna LSM (SE)	0,5 (0,2)	1,0 (0,2)	1,2 (0,2)	0,8 (0,2)	1,4 (0,2)	1,5 (0,2)	0,6 (0,1)	1,4 (0,1)
LS Diff proti placebu		0,5	0,7		0,6	0,7		0,9
95 % IS		[0,1, 0,9]	[0,3, 1,0]		[0,1, 1,0]	[0,2, 1,1]		[0,6, 1,2]
p-hodnota		0,0054	0,0002		0,0110	0,0028		<0,0001
Čas fáze OFF (hodin) (c)								
Výchozí stav (b)	5,3 (2,1)	5,2 (2,0)	5,2 (2,2)	5,3 (2,1)	5,2 (2,2)	5,2 (2,1)	5,4 (2,0)	5,3 (2,0)
Změna LSM (SE)	-0,8 (0,20)	-1,4 (0,20)	-1,5 (0,20)	-1,0 (0,20)	-1,5 (0,19)	-1,6 (0,19)	-0,5 (0,10)	-1,5 (0,10)
LS Diff proti placebu		-0,6	-0,7		-0,5	-0,6		-1,0
95 % IS		[-0,9, -0,3]	[-1,0, -0,4]		[-0,8, -0,2]	[-0,9, -0,3]		[-1,3, -0,7]
p-hodnota		0,0002	<0,0001		0,0028	0,0003		<0,0001
UPDRS III (c)								
Výchozí stav (b)	28,6 (12,0)	27,3 (12,8)	28,4 (13,5)	28,6 (12,0)	27,3 (12,8)	28,4 (13,5)	23,0 (12,8)	22,3 (11,8)
Změna LSM (SE)	-4,5 (0,83)	-6,1 (0,82)	-6,8 (0,82)	-4,4 (0,85)	-5,6 (0,84)	-6,5 (0,84)	-2,6 (0,34)	-3,5 (0,34)
LS Diff proti placebu		-1,6	-2,3		-1,2	-2,1		-0,9
95 % IS		[-3,0, -0,2]	[-3,7, -0,9]		[-2,6, 0,2]	[-3,5, -0,6]		[-1,8, 0,0]
p-hodnota		0,0207	0,0010		0,0939	0,0047		0,0514
UPDRS II (c)								
Výchozí stav (b)	12,2 (5,9)	11,8 (5,7)	12,1 (5,9)	12,2 (5,9)	11,8 (5,7)	12,1 (5,9)	10,4 (6,3)	10,0 (5,6)
Změna LSM (SE)	-1,2 (0,4)	-1,9 (0,4)	-2,3 (0,4)	-1,4 (0,3)	-2,0 (0,3)	-2,5 (0,3)	-0,8 (0,2)	-1,2 (0,2)
LS Diff proti placebu		-0,7	-1,1		-0,6	-1,1		-0,4
95 % IS		[-1,3, -0,0]	[-1,7, -0,5]		[-1,3, 0,0]	[-1,8, -0,4]		[-0,9, 0,0]
p-hodnota		0,0367	0,0007		0,0676	0,0010		0,0564

Studie	016 (24 týdnů)			016/018 (2 roky)			27919 (SETTLE) (24 týdnů)	
Dávka (mg/den) (a)	Placebo	Safinamid		Placebo	Safinamid		Placebo	Safinamid
		50	100		50	100		50-100 (d)
Analýza respondérů (post-hoc) (e) n(%)								
Zvýšení času fáze ON ≥ 60 minut	93 (43,9)	119 (54,8)	121 (56,0)	100 (47,2)	125 (57,6)	117 (54,2)	116 (42,5)	152 (56,3)
p-hodnota		0,0233	0,0122		0,0308	0,1481		0,0013
≥ 60minutové zvýšení času fáze ON a pokles času fáze OFF a ≥ 30 % zlepšení UPDRS III	32 (15,1)	52 (24,0)	56 (25,9)	28 (13,2)	43 (19,8)	42 (19,4)	24 (8,8)	49 (18,1)
p-hodnota		0,0216	0,0061		0,0671	0,0827		0,0017
CGI-C: pacienti, kteří se hodně/velmi hodně zlepšili	42 (19,8)	72 (33,2)	78 (36,1)	46 (21,7)	62 (28,6)	64 (29,6)	26 (9,5)	66 (24,4)
p-hodnota (f)		0,0017	0,0002		0,0962	0,0575		< 0,0001
(a) denní cílová dávka, (b) průměr (SD), (c) analyzovaná populace (mITT), model MMRM pro změnu od výchozího stavu do cílového bodu zahrnuje léčbu, region, návštěvu jako fixní účinky a výchozí hodnotu jako kovariát, (d) cílová dávka 100 mg/den. (e) analyzovaná populace (mITT), údaje jsou uvedeny jako počet (procento) pacientů v každé skupině splňující definici respondéra (f) chí-kvadrát test odds ratio léčebných skupin v porovnání s placebem za použití modelu logistické regrese s fixními účinky pro léčbu a zemi. SE standardní chyba, SD směrodatná odchylka, LSM průměr nejmenších čtverců, LS Diff. rozdíl nejmenších čtverců proti placebu populace mITT: studie 016/018 - placebo (n=212), safinamid 50 mg/den (n=217) a 100 mg/den (n=216) a SETTLE - placebo (n=270), safinamid 50-100 mg/den (n=273).								

Pediatrická populace

Farmakodynamické účinky safinamidu u dětí a dospívajících nebyly zkoumány.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Absorpce safinamidu po podání jedné a více perorálních dávek probíhá rychle a dosahuje T_{max} během 1,8 – 2,8 hodin po podání dávky nalačno. Absolutní biologická dostupnost je vysoká (95 %), což prokazuje, že téměř všechny safinamid se vstřebává po perorálním užití a metabolismus prvního průchodu je zanedbatelný. Vysoká absorpce řadí safinamid mezi látky s vysokým průnikem.

Distribuce

Distribuční objem (V_{ss}) je přibližně 165 l, tedy 2,5násobek tělesného objemu, což svědčí o rozsáhlé extravaskulární distribuci safinamidu. Celková clearance byla stanovena na 4,6 l/h, což řadí safinamid do skupiny látek s nízkou clearance.

Vazba safinamidu na plazmatické proteiny je 88 - 90%.

Biotransformace

U lidí je safinamid téměř výhradně eliminován metabolismem (vylučování nezměněného safinamidu močí bylo < 10 %) zprostředkovaným principiálně přes vysokokapacitní amidázy, které nebyly dosud charakterizovány. Pokusy *in vitro* ukázaly, že inhibice amidáz v lidských hepatocytech vede k úplné supresi tvorby NW-1153. Amidáza přítomná v krvi, plazmě, séru, simulované žaludeční šťávě a simulované střevní šťávě a rovněž karboxylesterázy hCE-1 a hCE-2 nejsou zodpovědné za biotransformaci safinamidu na NW-1153. Amidáza FAAH byla schopna katalyzovat tvorbu NW-1153 pouze v malé míře. Proto je pravděpodobné, že se konverze safinamidu na NW-1153 účastní další amidázy. Metabolismus safinamidu není závislý na enzimech cytochromu P450 (CYP).

Objasnění struktury metabolitů zjistilo tři metabolické dráhy safinamidu. Hlavní dráha zahrnuje hydrolytickou oxidaci amidové části vedoucí k primárnímu metabolitu „kyselině safinamidové“ (NW-1153). Další dráha zahrnuje oxidativní štěpení etherové vazby, při němž vzniká „O-debenzylovaný safinamid“ (NW-1199). A konečně „N-dealkylovaná kyselina“ (NW-1689) se vytváří za účasti oxidativního štěpení aminové vazby buď safinamidu (vedlejší dráha), nebo metabolitu kyseliny safinamidové (NW-1153) (hlavní dráha). „N-dealkylovaná kyselina“ (NW-1689) je konjugována s kyselinou glukuronovou, čímž vzniká acylglukuronid. Ani jeden z těchto metabolitů není farmakologicky aktivní.

Nezdá se, že by safinamid způsoboval indukci nebo inhibici enzymů při klinicky významných systémových koncentracích. *In vitro* studie metabolismu ukázaly, že při koncentracích, které jsou relevantní (C_{max} volného safinamidu 0,4 μ M při dávce 100 mg/den) u člověka, nedochází k žádné významné indukci či inhibici cytochromu P450, CYP2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A3/5. Studie zaměřené na lékové interakce s ketokonazolem, L-dopou a substráty CYP1A2 a CYP1A4 (kofein a midazolam) nezjistily žádné klinicky významné účinky na farmakokinetiku safinamidu nebo L-dopy, kofeinu a midazolamu.

Studie hmotnostní bilance prokázala, že plazmatická koncentrace $AUC_{0-24 \text{ hodin}}$ nezměněného ^{14}C -safirnamidu tvořila přibližně 30 % celkové radioaktivity $AUC_{0-24 \text{ hodin}}$, což svědčí o rozsáhlém metabolismu.

Transportéry

Předběžné *in vitro* studie prokázaly, že safinamid není substrátem transportérů P-gp, BCRP, OAT1B1, OAT1B3, OATP1A2 či OAT2P1. Metabolit NW-1153 není substrátem OCT2 ani OAT1, ale je substrátem OAT3. Tato interakce může potenciálně snížit clearance NW-1153 a zvýšit jeho expozici. Systémová expozice NW-1153 však je nízká (1/10 mateřské látky safinamidu) a poněvadž je metabolizován na sekundární a terciární metabolity, je nepravděpodobné, že by měl nějaký klinický význam.

Safirnamid přechodně inhibuje BCRP v tenkém střevě (viz bod 4.5). Při 50 μ M koncentraci safinamid inhiboval OATP1A2 a OATP2P1. Relevantní plazmatické koncentrace safinamidu jsou podstatně nižší, a proto je nepravděpodobné, že by při současném podávání substrátů těchto transportérů došlo ke klinicky významné interakci. NW-1153 není inhibitorem OCT2, MATE1 či MATE2-K až do koncentrace 5 μ M.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika safinamidu je lineární po jedné a opakovaných dávkách. Nebyla pozorována žádná časová závislost.

Eliminace

Safinamid prochází téměř kompletní metabolickou přeměnou (< 10 % podané dávky bylo obsaženo v moči v nezměněné formě). Radioaktivita spojená s látkou byla během 192 hodin z velké části vyloučena močí (76 %) a pouze v malé míře stolicí (1,5 %). Konečný poločas eliminace celkové radioaktivity činil přibližně 80 hodin.

Poločas eliminace safinamidu byl v rozmezí 20 – 30 hodin. Ustálený stav je dosažen během jednoho týdne.

Pacienti s poruchou funkce jater

Expozice safinamidu u pacientů s mírným onemocněním jater se zvýšila jen nepatrně (30% nárůst AUC), zatímco u pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater se expozice zvýšila přibližně o 80 % (viz bod 4.2).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Středně závažná nebo závažná porucha funkce ledvin neovlivnila expozici safinamidu v porovnání se zdravými subjekty (viz bod 4.2)

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

U hlodavců po opakovaném podání safinamidu při systémové expozici nižší než očekávaná systémová expozice u pacientů, kteří dostali maximální léčebnou dávku, byla pozorována degenerace sítnice. Degenerace sítnice nebyla zaznamenána u opic navzdory vyšší systémové expozici než u hlodavců nebo u pacientů, kteří obdrželi maximální dávku pro člověka.

Dlouhodobé studie na zvířatech prokázaly vznik křečí (při systémové expozici 1,6 až 12,8krát vyšší než u člověka na základě plazmatických koncentrací AUC). Při expozicích podobných jako u člověka byly pozorovány hypertrofie jater a tukové změny pouze na játrech hlodavců. Fosfolipidóza byla pozorována hlavně v plicích hlodavců (při expozicích podobných jako u člověka) a opic (při expozicích větších než 12násobek expozice u člověka).

Safinamid nevykazoval genotoxický potenciál *in vivo* a u několika *in vitro* systémů používajících bakterie nebo buňky savců.

Výsledky získané ve studiích kancerogenity u myši a potkanů neprokázaly tumorogenní potenciál související se safinamidem při systémových expozicích až do 2,3násobku, respektive 4,0násobku, očekávané systémové expozice u pacientů léčených maximální léčebnou dávkou.

Studie fertility u samic potkanů prokázaly snížený počet implantovaných vajíček a žlutých tělísek při expozicích 3krát vyšších, než je očekávaná expozice u člověka. Samci potkana vykazovali méně závažnou abnormální morfologii a sníženou rychlost pohybu spermií při expozicích 1,4krát vyšších, než je očekávaná expozice u člověka. Fertilita samců potkana nebyla ovlivněna.

Ve studiích embryofetálního vývoje na potkanech a králících došlo k malformacím způsobeným expozicemi safinamidu 2 až 3krát vyšším, než je klinická expozice u člověka. Kombinace safinamidu s levodopou/karbidopou vedla k aditivním účinkům ve studiích embryofetálního vývoje s vyšší incidencí fetálních skeletálních abnormalit, než jaká byla pozorovaná při monoterapii těmito přípravky.

Během studie prenatalního a postnatálního vývoje u potkanů byla pozorována mortalita mláďat, absence mateřského mléka v žaludku a neonatální hepatotoxicita při dávkování podobném jako při očekávané klinické expozici. Toxické účinky na játra a doprovodné příznaky, jako nažloutlá/naoranžovělá kůže a lebka u mláďat, kterým byl podán safinamid během kojení, jsou

zprostředkované především expozicí *in utero*, zatímco přímá expozice v mateřském mléku měla pouze malý vliv.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrystalická celulóza
Krospovidon typ A
Magnesium-stearát
Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Potah tablety

Hypromelóza
Makrogol 6000
Oxid titaničitý (E171)
Červený oxid železitý (E172)
Hlinitokřemičitan draselný (E555)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PVDC/Al blistry obsahující 14, 28, 30, 90 a 100 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zambon S.p.A.
Via Lillo del Duca 10
20091 Bresso (MI) – Itálie
Tel.: +39 02 665241
Fax: +39 02 66501492
E-mail: info.zambonspa@zambongroup.com

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Xadago 50 mg potahované tablety

EU/1/14/984/001

EU/1/14/984/002

EU/1/14/984/003

EU/1/14/984/004

EU/1/14/984/005

Xadago 100 mg potahované tablety

EU/1/14/984/006

EU/1/14/984/007

EU/1/14/984/008

EU/1/14/984/009

EU/1/14/984/010

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 24. února 2015

Datum posledního prodloužení registrace: 19. září 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 2
D-73614 Schorndorf
Německo

Zambon S.p.A.
Via della Chimica, 9
36100 Vicenza
Itálie

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA – potahované tablety

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Xadago 50 mg potahované tablety
safinamidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje safinamidi mesilas odpovídající safinamidum 50 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet
90 potahovaných tablet
100 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zambon S.p.A.
Via Lillo del Duca 10
20091 Bresso (MI) – Itálie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/14/984/001
EU/1/14/984/002
EU/1/14/984/003
EU/1/14/984/004
EU/1/14/984/005

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

xadago 50 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Xadago 50 mg tablety
safinamidum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zambon S.p.A.

3. POUŽITELNOST

Použitelné do:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA – potahované tablety

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Xadago 100 mg potahované tablety
safinamidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje safinamidi mesilas odpovídající safinamidum 100 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet
90 potahovaných tablet
100 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zambon S.p.A.
Via Lillo del Duca 10
20091 Bresso (MI) – Itálie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/14/984/006
EU/1/14/984/007
EU/1/14/984/008
EU/1/14/984/009
EU/1/14/984/010

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

xadago 100 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Xadago 100 mg tablety
safinamidum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zambon S.p.A.

3. POUŽITELNOST

Použitelné do:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Xadago 50 mg potahované tablety Xadago 100 mg potahované tablety safinamidum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Xadago a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Xadago užívat
3. Jak se přípravek Xadago užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Xadago uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Xadago a k čemu se používá

Přípravek Xadago je léčivý přípravek, který obsahuje léčivou látku safinamid. Ta v mozku způsobuje zvýšení hladiny látky zvané dopamin, která je zapojena v kontrole pohybu a jejíž množství v mozku je pacientů s Parkinsonovou nemocí sniženo. Přípravek Xadago se používá k léčbě Parkinsonovy nemoci u dospělých.

U pacientů v středně pokročilém až pokročilém stádiu nemoci, u nichž dochází k náhlému přechodu mezi fází „ON“, kdy se mohou hýbat, a fází „OFF“, kdy mají potíže s pohybem, se přípravek Xadago přidává ke stabilní dávce léku označovaného jako levodopa buď samotný, nebo v kombinaci s dalšími léky na Parkinsonovu nemoc.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Xadago užívat

Neužívejte přípravek Xadago:

- jestliže jste alergický(á) na safinamid nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
 - jestliže užíváte následující léky:
 - inhibitory monoaminoxidázy (MAO), jako je selegilin, rasagilin, moklobemid, fenelzin, isokarboxazid, tranilcypromin (používané např. k léčbě Parkinsonovy nemoci nebo deprese nebo k léčbě jakéhokoli jiného onemocnění).
 - pethidin (silný lék proti bolesti).
- Je nutné, abyste počkal(a) nejméně 7 dní po ukončení léčby přípravkem Xadago, než budete moci zahájit léčbu inhibitory MAO nebo pethidem.
- jestliže Vám bylo sděleno, že máte vážné problémy s játry
 - jestliže trpíte onemocněním očí, které by Vás vystavilo riziku možného poškození sítnice (vrstva v zadní části oka, která je citlivá na světlo), jako je např. albinismus (nedostatek pigmentu v kůži a očích), degenerace sítnice (úbytek buněk z vrstvičky citlivé na světlo v zadní části oka) nebo uveitida (zánět uvnitř oka), dědičná retinopatie (dědičná porucha zraku) nebo závažná progresivní diabetická retinopatie (postupující zhoršování zraku v důsledku cukrovky).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Xadago se poraďte se svým lékařem

- pokud máte problémy s játry.
- Pacienti a jejich ošetřovatelé musí být poučeni o tom, že u jiných léků k léčbě Parkinsonovy nemoci byly hlášeny případy určitého nutkavého chování, jako jsou nutkání, utkvělé myšlenky, patologické hráčství, zvýšené libido, hypersexualita, impulzivní chování a nutkavé utrácení nebo nakupování.
- Pokud se přípravek Xadago užívá společně s levodopou, mohou se objevit nebo zhoršit nekontrolovatelné škubavé pohyby.

Děti a dospívající

Přípravek Xadago není doporučený pro použití u dětí a dospívajících mladších 18 let, jelikož u této populace není dostatek údajů o bezpečnosti a účinnosti.

Další léčivé přípravky a přípravek Xadago

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Poraďte se se svým lékařem, než začnete užívat kterýkoli z následujících léků spolu s přípravkem Xadago:

- přípravky proti nachlazení nebo kašli obsahující dextromethorfan, efedrin nebo pseudoefedrin,
- léky označované jako selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) užívané k léčbě úzkostných poruch a některých poruch osobnosti (např. fluoxetin nebo fluvoxamin),
- léky označované jako inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI), používané k léčbě těžké deprese a jiných poruch nálady, jako je například venlafaxin.
- léky na vysoký cholesterol, jako je například rosuvastatin, pitavastatin, pravastatin.
- fluorochinolová antibiotika, jako je například ciprofloxacin.
- léky, které ovlivňují imunitní systém, jako je například methotrexát.
- léky pro léčbu metastazujícího nádorového onemocnění, jako je například topotekan.
- léky pro léčbu bolesti a zánětu, jako je například diklofenak.
- léky pro léčbu cukrovky 2. typu, jako je například glibenklamid, metformin.
- léky pro léčbu virových infekcí, jako je například aciklovir, ganciklovir.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Těhotenství

Přípravek Xadago se nemá užívat během těhotenství ani u žen, které mohou otěhotnět a které nepoužívají adekvátní antikoncepci.

Kojení

Přípravek Xadago se pravděpodobně vylučuje do mateřského mléka. Přípravek Xadago se nemá používat během kojení.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Během léčby safinamidem se může vyskytnout ospalost a závrat'; buďte opatrný(á) při obsluze nebezpečných strojů nebo řízení motorových vozidel, dokud si nebudete dostatečně jistý(á), že na Vás přípravek Xadago nemá žádný nepříznivý vliv.

Před řízením nebo obsluhou strojů se poraďte se svým lékařem.

3. Jak se přípravek Xadago užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Doporučená zahajovací dávka přípravku Xadago je jedna 50mg tableta, kterou lze zvýšit na jednu 100mg tabletu, užitá jednou denně s vodou, nejlépe ráno. Přípravek Xadago lze užít s jídlem nebo bez něj.

Jestliže trpíte středně sníženou poruchou funkce jater, nesmíte užívat více než 50 mg/den; Váš lékař Vám sdělí, zda se na Vás tato instrukce vztahuje.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Xadago, než jste měl(a)

Jestliže užijete příliš velké množství tablet přípravku Xadago, může se u Vás objevit vysoký krevní tlak, úzkost, zmatenost, zapomnětlivost, ospalost, točení hlavy, pocit na zvracení či zvracení, rozšířené zornice, nebo se u Vás objeví mimovolní trhavé pohyby. Vyhledejte ihned svého lékaře a vezměte balení přípravku Xadago s sebou.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Xadago

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Přeskočte vynechanou dávku a užijte další dávku v obvyklém čase.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Xadago

Nepřerušujte užívání přípravku Xadago bez rady se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto léčivého přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Vyhledejte lékařskou pomoc v případě hypertenzní krize (velmi vysoký krevní tlak, kolaps) neuroleptického maligního syndromu (zmatenost, pocení, svalová ztuhlost, zvýšená tělesná teplota [hypertermie], zvýšená hladina enzymu kreatinkinázy v krvi), serotoninového syndromu (zmatenost, hypertenze, svalová ztuhlost, halucinace) a nízkého krevního tlaku.

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny u pacientů ve středně pokročilém až pokročilém stádiu Parkinsonovy nemoci (pacientů užívajících safinamid jako přídatnou léčbu k samotné levodopě nebo v kombinaci s jinými léky na Parkinsonovu nemoc):

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10): nespavost, potíže s prováděním volných pohybů, ospalost, závrať, bolest hlavy, zhoršení Parkinsonovy nemoci, zákal oční čočky, pokles krevního tlaku při vstávání, pocit na zvracení, pád.

Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100): infekce močových cest, rakovina kůže, nízký obsah železa v krvi, nízký počet bílých krvinek, abnormality červených krvinek, snížená chuť k jídlu, vysoký obsah tuku v krvi, zvýšená chuť k jídlu, vysoký krevní cukr, vidění věcí, které nejsou skutečné, pocit smutku, abnormální sny, strach a starosti, stav zmatenosti, výkyvy nálady, zvýšený zájem o sex, poruchy myšlení a vnímání, neklid, porucha spánku, necitlivost, porucha rovnováhy, ztráta citlivosti, trvalé abnormální stažení (kontrakce) svalů, nepříjemný pocit v hlavě, potíže s mluvením, mdloby, porucha paměti, rozmazané vidění, výpadek zorného pole, dvojité vidění, nesnášenlivost světla, porucha vrstvičky citlivé na světlo v zadní části oka, zarudnutí očí, zvýšený tlak v oku, pocit točení hlavy, pocit bušení srdce, rychlý srdeční tep, nepravidelný srdeční tep, zpomalený srdeční tep, vysoký krevní tlak, nízký krevní tlak, zvětšené a zkroucené žíly, kašel, dechové potíže, rýma, zácpa, pálení žáhly, zvracení, sucho v ústech, průjem, bolest břicha, pálení v žaludku, plynatost, pocit plnosti, slinění, vřed v ústech, pocení, svědění, citlivost na světlo, zrudnutí pokožky, bolest zad, bolest kloubů, křeče, ztuhlost, bolest v nohách nebo pažích, svalová slabost, pocit tíhy, častější močení v noci, bolest při močení, potíže s pohlavním stykem u mužů, únava, pocit slabosti, nestabilní chůze, otok nohou, bolest, pocit horka, ztráta tělesné hmotnosti, zvýšení tělesné hmotnosti, abnormální krevní testy, vysoký

obsah tuku v krvi, zvýšený cukr v krvi, abnormální EKG, abnormální funkční jaterní testy, abnormální vyšetření moči, snížený krevní tlak, zvýšený krevní tlak, abnormální nálezy při vyšetření očí, zlomenina nohy.

Vzácné (mohou postihnout až 1 osobu z 1000): zápal plic, kožní infekce, bolest v krku, alergická rýma, zubní infekce, virová infekce, nerakovinné kožní projevy/výrůstky, abnormality bílých krvinek, závažný úbytek tělesné hmotnosti a slabost, zvýšený draslík v krvi, nekontrolovatelná nutkání, zastřené vědomí, dezorientace, nesprávné vnímání zrakových vjemů, snížený zájem o sex, myšlenky, kterých se nelze zbavit, pocit, že po Vás někdo jde, předčasná ejakulace, nekontrolovatelná potřeba spát, strach ze sociálních situací, myšlenky na sebevraždu, neobratnost, snadná ztráta pozornosti, ztráta chuti, slabé/pomalé reflexy, bolest vyzařující do nohou, neustálá touha hýbat nohama, pocit ospalosti, oční abnormality, postupující zhoršování zraku v důsledku cukrovky, zvýšené slzení, noční slepota, šilhání, srdeční záchvat, stažení/zúžení krevní cévy, závažně vysoký krevní tlak, sevření na hrudi, potíže s mluvením, potíže s polykáním / bolestivé polykání, žaludeční vřed, říhání, krvácení do žaludku, žloutenka, vypadávání vlasů, puchýř, kožní alergie, kožní onemocnění, tvorba modřin, šupinatá kůže, noční pocení, bolest kůže, změna zabarvení kůže, lupénka, šupinatá kožní vyrážka, zánět páteřních kloubů v důsledku autoimunitní poruchy, bolest v bocích, otok kloubů, bolest kostí a svalů, svalová bolest, bolest krku, bolest kloubů, cysta v kloubu, nekontrolovatelná potřeba močit, časté močení, hnis v moči, opožděný začátek močení, problémy s prostatou, bolest prsu, snížený účinek léku, nesnášenlivost léku, pocit chladu, pocit nemoci, horečka, suchost kůže, očí a úst, abnormální krevní testy, srdeční šelest, abnormální srdeční testy, tvorba modřin/otok po poranění, ucpání krevní cévy tukem, poranění hlavy, poranění úst, kosterní poranění, hráčství.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Xadago uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za „Použitelné do:“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Xadago obsahuje

- Léčivou látkou je safinamidum. Jedna tableta obsahuje safinamidum 50 mg nebo 100 mg (ve formě safinamidi mesilas).
- Dalšími složkami jsou:
 - Jádro tablety: mikrokrytalická celulóza, krosповidon typ A, magnesium-stearát, koloidní bezvodý oxid křemičitý
 - Obal tablety: hypromelóza, makrogol 6000, oxid titaničitý (E171), červený oxid železitý (E172), hlinitokřemičitan draselný (E555).

Jak přípravek Xadago vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Xadago 50 mg jsou oranžové až červenohnědé kovově lesklé kulaté bikonkávní potahované tablety o průměru 7 mm s vyraženým označením „50“ na jedné straně tablety.

Přípravek Xadago 100 mg jsou oranžové až červenohnědé kovově lesklé kulaté bikonkávní potahované tablety o průměru 9 mm s vyraženým označením „100“ na jedné straně tablety.

Přípravek Xadago je k dispozici v baleních obsahujících 14, 28, 30, 90 nebo 100 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Zambon S.p.A.
Via Lillo del Duca 10
20091 Bresso (MI)
Itálie
Tel.: +39 02665241
Fax: +39 02 66501492
E-mail: info.zambonspa@zambongroup.com

Výrobce

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 2
D- 73614 Schorndorf,
Německo

Zambon S.p.A.
Via della Chimica, 9
36100 Vicenza
Itálie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**België/Belgique/Belgien/
Luxembourg/Luxemburg**
Zambon N.V./S.A.
Tél/Tel: + 32 2 777 02 00

France
Zambon France S.A.
Tél: + 33 (0)1 58 04 41 41

**България/ Eesti/
HÍreland/Ísland/Κύπρος/Latvija/ Malta/Polska/
România**
Zambon S.p.A.
Тел./Tel/Τηλ/ Sími: + 39 02665241

Italia
Zambon Italia S.r.l.
Tel: + 39 02665241

Danmark/Norge/Suomi/Finland/Sverige
Zambon Sweden, Filial of Zambon Nederland B.V.
Tlf/Puh/Tel: + 46 10 33 50 800

Nederland
Zambon Nederland B.V.
Tel: + 31 (0) 20 3085185

Deutschland/Österreich
Zambon GmbH
Tel: 00800 92626633

Portugal
Zambon - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 217 600 952 / 217 600 954

España
Zambon, S.A.U.
Tel: + 34 93 544 64 00

Hrvatska/Slovenija
SALUS, Veletrgovina, d.o.o.
Tel: + 386 1 5899 100

Česká republika

Desitin Pharma spol. s r.o.

Tel: + 420 222 245 375

Slovenská republika

Desitin Pharma s.r.o.

Tel: + 421 2 5556 3810

Ελλάδα

Innovis Pharma A.E.B.E.

ηλ: + 30 216 200 5600

Lietuva

UAB „Norameda“

el: + 370 5 2306499

Magyarország

Richter Gedeon Nyrt.

el.: +36 1 505 7032

Tato příbalová informace byla naposledy revidována**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.