

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xadago 50 mg filmovertukne tabletter

Xadago 100 mg filmovertukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Xadago 50 mg filmovertukne tabletter

Hver filmovertukket tablet indeholder safinamid methansulfonat svarende til 50 mg safinamid

Xadago 100 mg filmovertukne tabletter

Hver filmovertukket tablet indeholder safinamid methansulfonat svarende til 100 mg safinamid

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertukket tablet (tablet)

Xadago 50 mg filmovertukne tabletter

Orange til kobberfarvet, rund, bikonkav, filmovertukket tablet på 7 mm diameter med metallisk glans, præget med styrken "50" på den ene side af tabletten.

Xadago 100 mg filmovertukne tabletter

Orange til kobberfarvet, rund, bikonkav, filmovertukket tablet på 9 mm diameter med metallisk glans, præget med styrken "100" på den ene side af tabletten.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1. Terapeutiske indikationer

Xadago er indiceret til behandling af voksne patienter med idiopatisk Parkinsons sygdom (PD), som tillægsbehandling til en stabil dosis levodopa (L-dopa) alene eller i kombination med andre lægemidler mod PD hos fluktuerende patienter i mellemfasen eller den senere fase.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Behandling med safinamid bør påbegyndes med 50 mg om dagen. Denne daglige dosis kan øges til 100 mg/dag alt efter individuelt klinisk behov.

Hvis en dosis udelades, skal næste dosis tages på sædvanlig tid den efterfølgende dag.

Ældre

Der kræves ingen dosisændring til ældre patienter.

Der er begrænset erfaring med brug af safinamid hos patienter over 75 år.

Nedsat leverfunktion

Brug af safinamid er kontraindiceret hos patienter med stærkt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3). Der kræves ingen dosisjustering hos patienter med let nedsat leverfunktion. Den lavere dosis på 50 mg/dag anbefales til patienter med moderat nedsat leverfunktion. Hvis patientens tilstand forværres fra moderat til svært nedsat leverfunktion, skal safinamid seponeres (se pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion

Der kræves ingen dosisjustering for patienter med nedsat nyrefunktion.

Pædiatriske population

Safinamids sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Safinamid skal tages oralt.

Safinamid skal tages med vand.

Safinamid kan tages med eller uden mad.

4.3. Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1. Samtidig behandling med andre monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere) (se pkt. 4.4 og 4.5). Samtidig behandling med petidin (se pkt. 4.4 og 4.5).

Bruges til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2.).

Bruges til patienter med albinisme, retinal degeneration, uveitis, arvelig retinopati eller alvorlig progressiv diabetisk retinopati (se pkt. 4.4 og 5.3).

4.4. Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generel advarsel

Generelt kan safinamid anvendes med selektive serotonin genoptagningshæmmere (*selective serotonin re-uptake inhibitors*, SSRI) ved den lavest effektive dosis med forsigtighed over for serotoninerge symptomer. Især bør samtidig brug af safinamid og fluoxetin eller fluvoxamin undgås eller, hvis samtidig behandling er nødvendig, bør disse lægemidler anvendes i lave doser (se pkt. 4.5.). En udvaskningsperiode svarende til 5 halveringstider af tidligere anvend SSRI bør overvejes før opstart af behandling med safinamid.

Der skal gå mindst 7 dage mellem seponering af safinamid og opstart af behandling med MAO-hæmmere eller petidin (se pkt. 4.3 og 4.5).

Når safinamid administreres samtidig med produkter, der er BCRP-substrater, henvises der til produktresuméet for det specifikke lægemiddel

Nedsat leverfunktion

Der bør udvises forsigtighed, når behandling med safinamid initieres hos patienter med moderat nedsat leverfunktion. Hvis patientens tilstand forværres fra moderat til svært nedsat leverfunktion, skal behandling med safinamid seponeres (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

Risiko for nethindedegeneration hos patienter med tidligere nethindesygdom

Safinamid bør ikke gives til patienter med oftalmologisk historie, som kan medfører øget risiko for potentielle nethinde-effekter (f.eks. anamnese med arvelig nethindesygdom, eller historie med uveitis), se pkt. 4.3 og 5.3.

Impuls-kontrolforstyrrelser

Der kan opstå impuls-kontrolforstyrrelser hos patienter, der behandles med dopamin-agonister og/eller dopaminerge behandlinger. Der har også været observationer af impuls-kontrolforstyrrelser med andre MAO-hæmmere. Behandling med safinamid er ikke forbundet med øget forekomst af impuls-kontrolforstyrrelser.

Patienter og plejere bør gøres opmærksomme på de adfærds-symptomer ved impuls-kontrolforstyrrelser, der er observeret hos patienter, der behandles med MAO-hæmmere, inklusive tilfælde af tvangshandlinger, tvangstanker, patologisk gambling, øget libido, hyperseksualitet, impulsiv opførsel og kompulsiv købe- eller forbrugsadfærd.

Dopaminerge bivirkninger

Safinamid anvendt som et supplement til levodopa kan forstærke bivirkningerne ved levodopa, og præ-eksisterende dyskinesi kan forværres, hvilket kan kræve nedsættelse af levodopa. Denne virkning sås ikke, når safinamid blev brugt som et supplement til dopamin-agonister hos patienter med tidligt stadium af PD.

4.5. Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

In vivo og in vitro farmakodynamisk interaktion mellem lægemidler

MAO-hæmmere og petidin

Safinamid må ikke gives sammen med andre MAO-hæmmere (herunder moclobemid), da der kan være risiko for ikke-selektiv MAO-hæmning, der kan føre til en hypertensiv krise (se pkt. 4.3).

Der er indberettet alvorlige bivirkninger ved samtidig anvendelse af petidin og MAO-hæmmere. Da dette kan være en klasse-effekt, er samtidig administration af safinamid og petidin kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Der har været indberetninger om lægemiddelinteraktioner ved samtidig brug af MAO-hæmmere og sympatomimetiske lægemidler. I betragtning af den MAO-hæmmende virkning af safinamid skal der udvises forsigtighed ved samtidig administration af safinamid og sympatomimetika, som dem, der findes i nasale og orale dekongestanter eller lægemidler mod forkølelse, som indeholder efedrin eller pseudoefedrin (se pkt. 4.4).

Dextromethorphan

Der har været indberetninger om lægemiddelinteraktioner ved samtidig brug af dextromethorphan og ikke-selektive MAO-hæmmere. I betragtning af den MAO-hæmmende virkning af safinamid frarådes samtidig administration af safinamid og dextromethorphan, eller hvis samtidig behandling er nødvendig, skal der udvises forsigtighed (se pkt. 4.4).

Antidepressiva

Samtidig brug af safinamid og fluoxetin eller fluvoxamin bør undgås (se pkt. 4.4). Denne forholdsregel er baseret på forekomsten af alvorlige reaktioner (f.eks. serotonin syndrom), selvom det er sjældent, at det er sket, når SSRI og dextromethorphan har været anvendt sammen med MAO-hæmmere. Hvis det er nødvendigt, bør samtidig brug af disse lægemidler ske med den laveste effektive dosis. En udvaskningsperiode svarende til 5 halveringstider af tidligere anvendt SSRI bør overvejes før behandling med safinamid.

Der har været indberettet alvorlige bivirkninger ved samtidig brug af selektive serotonin genoptagningshæmmere (SSRI), serotonin norepinefrin genoptagningshæmmere (*serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI), tricykliske/tetracykliske antidepressiva og MAO-hæmmere (se pkt. 4.4). I betragtning af den selektive og reversible MAO-B-hæmmende aktivitet af safinamid, kan antidepressiva administreres, men bør anvendes ved den laveste nødvendige dosis.

In vivo og in vitro farmakokinetiske lægemiddelinteraktioner

Safinamid kan hæmme BCRP forbigående *in vitro*. I lægemiddelinteraktionsstudier hos mennesker observeredes en svag interaktion med rosuvastatin (stigning i AUC mellem 1,25 og 2,00 gange), men der blev ikke fundet nogen signifikant interaktion med diclofenac. Det anbefales at monitorere patienter, når safinamid tages sammen med lægemidler, som er BCRP-substrater (f.eks. rosuvastatin, pitavastatin, pravastatin, ciprofloxacin, methotrexat, toptecan, diclofenac og glibenclamid) og at henvise til deres produktresuméer for at afgøre, om en dosisjustering er nødvendig.

Safinamid udskilles næsten udelukkende via metabolisering, overvejende af amidaser med høj kapacitet, som endnu ikke er karakteriseret. Safinamid udskilles hovedsagelig i urinen. I humane levermikrosomer (HLM) synes N-dealkyleringstrinnet at blive katalyseret af CYP3A4, da safinamid-clearance i HLM blev hæmmet 90 % af ketoconazol.

Safinamid hæmmer OCT1 *in vitro* ved klinisk relevante portal vene koncentrationer. Derfor er forsigtighed nødvendig når safinamid indtages samtidig med lægemidler som er OCT1 substrater, og som har en t_{max} sammenlignelig med safinamid (2 timer) (f.eks. metformin, aciclovir, ganciclovir), da det kan øge eksponeringen for disse substrater.

Metabolit NW-1153 er substrat for OAT3 ved klinisk relevante koncentrationer.

Lægemidler, der er OAT3-hæmmere, kan reducere clearance af NW-1153, når de gives samtidigt med safinamid. Det kan med andre ord øge dets systemiske eksponering. NW-1153 har en lav systemisk eksponering (1/10 af safinamid). Denne potentielle øgning er højst sandsynligt ikke klinisk relevant,

da NW-1153, det første produkt i metaboliseringsvejen, omdannes yderligere til sekundære og tertiære metabolitter.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertile kvinder

Safinamid bør ikke gives til fertile kvinder, medmindre der bruges tilstrækkelig prævention.

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af safinamid hos gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Safinamid bør ikke anvendes under graviditet og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception.

Amning

Tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist udskillelse af safinamid i mælk (se pkt. 5.3 for yderligere oplysninger). En risiko for det diende barn kan ikke udelukkes. Safinamid bør ikke bruges under amning.

Fertilitet

Dyrestudier viser, at behandling med safinamid er forbundet med bivirkninger på hunrotters reproduktive ydeevne og sædkvalitet. Fertiliteten hos hanrotter påvirkes ikke (se pkt. 5.3).

4.7. Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Somnolens og svimmelhed kan forekomme under behandling med safinamid. Patienter bør derfor advares mod at betjene farlige maskiner herunder motorkøretøjer, indtil de er rimeligt sikre på, at safinamid ikke påvirker dem negativt.

4.8. Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofil

Dyskinesi var den mest almindelige bivirkning, der blev indrapporteret hos patienter behandlet med safinamid sammen med L-dopa alene eller sammen med andre PD-behandlinger.

Alvorlige bivirkninger er kendt ved samtidig brug af SSRI'er, SNRI'er, tricykliske/tetracykliske antidepressiva og MAO-hæmmere, som hypertensiv krise (højt blodtryk, kollaps), malignt neuroleptika-syndrom (forvirring, svedtedens, muskelstivhed, hypertermi, øget CPK), serotonin syndrom (forvirring, hypertension, muskelstivhed, hallucinationer), hypotension. Med MAO-hæmmere er der blevet rapporteret om lægemiddelinteraktioner med samtidig anvendelse af sympatomimetiske lægemidler.

Impulskontrolforstyrrelser: Ludomani, øget kønsdrift, hyperseksualitet, købetrang, overspisning og anden tvangsspisning kan opstå hos patienter behandlet med dopaminagonister og/eller andre dopaminerge behandlinger.

Tabel over bivirkninger

Nedenstående tabel inkluderer alle bivirkninger i kliniske studier, hvor bivirkningerne anses for at være relaterede.

Bivirkningerne er opdelt efter hyppighed med følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden
Infektioner og parasitære sygdomme			Urinvejsinfektion	Bronkopneumoni, byld, næsesvælgrumskatar, pyoderma, rhinitis, tandinfektion, virusinfektion
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl.cyster og polypper)			Basalcellekraft	Acrochordon, melanocytisk nævus, basalcellepapillom, hudpapillom
Blod- og lymfesystem			Blodmangel, leukopeni, erythrocytabnormitet	Eosinofili, lymfopeni
Metabolisme og ernæring			Nedsat appetit, hypertriglyceridæmi, øget appetit, hyperkolesterolemi, hyperglykæmi	Kakesi, hyperkaliæmi
Psykiske forstyrrelser		Søvnløshed	Hallucinationer, depression, anormale drømme, angst, forvirringstilstand, påvirkning af labilitet, øget kønsdrift, sindslidelse, rastløshed, søvnlidelse	Kompulsive symptomer, delirium, desorientering, illusion, impulshandlinger, manglende sexlyst, tvangstanker, paranoia, præmatur ejakulation, søvnanfald, social angst, selvmordstanker
Nervesystemet		Bevægeforstyrrelser, somnolens, svimmelhed, hovedpine, Parkinsons sygdom	Paræstesi, balancesygdomme, hypoæstesi, dystoni, gener i hovedet, dysartri, besvimelse, kognitiv forstyrrelse	Abnormal koordinationsevne, opmærksomhedsforstyrrelse, smagsforstyrrelse, hyporefleksi, radikulær smerte, uro i benene, bedøvelse
Øjne		Grå stær	Sløret syn, skotom, dobbeltsyn, lysskyhed, nethindesygdomme, øjenkatar, grøn stær	Svagsynethed, kromatopsi, diabetisk øjensygdom, rødsyn, øjenblødning, øjensmerter,

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden
				øjenlårsødem, langsynethed, hornhindebetændelse, forøget tåresekretion, natteblindhed, optisk ødem, presbyopi, skelen
Øre og labyrint			Svimmelhed	
Hjerte			Hjertebanken, takykardi, bradykardi, arytm	Hjerteinfarkt
Vaskulære sygdomme		Ortostatisk hypotension	Hypertension, hypotension, åreknuder	Arteriespasme, åreforkalkning, hypertensiv krise
Luftveje, thorax og mediastinum			Hoste, dyspnø, rhinorrhoea	Bronkospasme, dysfoni, smerter i oropharynx, spasmer i oropharynx
Mave-tarm-kanalen		Kvalme	Forstoppelse, dyspepsi, opkastning, tør mund, diarré, mavesmerter, gastritis, flatulens, oppustethed, spyttudskillelse, gastroøsofageal reflukssygdom, aftøs stomatitis	Mavesår, opkastningsfor- nemm elser, øvre mave-tarm- blødning
Lever og galdeveje				Gulsot
Hud og subkutane væv			Svedtendens, diffus kløe, lysfølsomme reaktioner, hudrødme	Alopeci, blærer, kontaktdermatitis, dermatose, blodudtrædning, aktinisk keratose, nattesved, hudsmerte, pigmenteringssygdom, psoriasis, arp
Knogler, led, muskler og bindevæv			Rygsmerte, ledsmerter, muskelsammentrækninger, muskeltivhed, ekstremitetsmerter, muskelslaphed, tunghedsfølelse	Morbus Bechterew (spondylitis ankylopoietica), lændesmerte, hævelser i leddene, muskuloskeletale smerter myalgi, nakkesmerter, artrose, synovialcyste
Nyrer og urinveje			Natlig vandladning, vandladningsbesvær	Imperios vandladningstrang, polyuri,

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden
				pyuri, tøven ved uriner
Det reproduktive system og mammae			Eretil dysfunktion	Prostatahyperlapsi, brystlidelse, brystmerter
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet			Træthed, asteni, gangforstyrrelser, perifert ødem, smerter, varmekølelse	Nedsat lægemiddeleffekt, lægemiddeltolerance, kuldefølelse, utilpashed, pyreksi, xerose
Undersøgelser			Vægttab, vægtstigning, øget blod-kreatin-fosfokinase, forøget antal blodtriglycerider, stigning i blodsukker, øget blod i urinen, forøget alkalisk fosfatase i blodet, forhøjet plasmakuldioxid, forhøjet kreatinin i blodet, forlænget elektrokardiogram QT, abnormal leverfunktionstest, abnormal urinanalyse, stigning i blodtryk, fald i blodtryk, abnormale øjensymptomer	Fald i kalciumindhold i blodet, fald i kaliumindhold i blodet, fald i kolesterol i blodet, forhøjet kropstemperatur, hjertemislyd, abnormal hjerte-stress-test, lavere hæmatokrit, lavere hæmoglobin, lavere internationalt normaliseret ratio, lavere lymfocytal, lavere trombocytal, forhøjet lavdensitet-lipoprotein
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer		Fald	Knoglebrud i foden	Kvæstelse, fedtemboli, kranietraume, mundlæsion, knoglelæsion
Sociale forhold				Hasardspil

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Dyskinesi opstod tidligt i behandlingen, blev vurderet som "alvorlig", førte til afbrydelse hos meget få patienter (ca. 1,5 %), og krævede ikke reduktion af dosis hos nogen patienter.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9. Overdosering

Hos en patient, der mistænkes for at have taget mere end den daglige ordinerede dosis på 100 mg i en måned, blev der indberettet symptomer på forvirring, søvnighed, glemsomhed og forstørrede pupiller. Disse symptomer forsvandt ved seponering af lægemidlet, uden mén.

Det forventede mønster af hændelser eller symptomer efter forsætlig eller utilsigtet overdosering med safinamid vil være dem, som relaterer til den farmakodynamiske profil: MAO-B-hæmning med aktivitetsafhængig hæmning af Na⁺-kanaler. Symptomerne på en overdreven MAO-B-hæmning (forøgelse i dopamin-niveau), kan omfatte hypertension, postural hypotension, hallucinationer, agitation, kvalme, opkastning og dyskinesi.

Der er ingen kendt modgift mod safinamid eller nogen specifik behandling for safinamid-overdosering. Hvis der sker en betydelig overdosering, bør safinamid-behandlingen seponeres, og understøttende behandling bør administreres som klinisk indiceret.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1. Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiparkinsonmiddel, monoaminoxidase-B-hæmmer.

ATC-kode: N04BD03

Virkningsmekanisme

Safinamid virker gennem både dopaminerge og ikke-dopaminerge virkningsmekanismer. Safinamid er en højst selektiv og reversibel MAO-B-hæmmer, der forårsager en stigning i ekstracellulære niveauer af dopamin i striatum. Safinamid er forbundet med tilstandsafhængig hæmning af spændingsstyrede natriumkanaler (Na⁺) og modulation af stimuleret frigivelse af glutamat. Det er ikke påvist i hvor høj grad den ikke-dopaminerge effekt bidrager til den overordnede effekt.

Farmakodynamisk virkning

Farmakokinetiske populationsmodeller udviklet fra studier med patienter med Parkinsons sygdom viser, at de farmakokinetiske og farmakodynamiske effekter af safinamid ikke var afhængige af alder, køn, vægt, nyrefunktion og eksponering for levodopa, hvilket indikerer, at der ikke kræves dosisjustering på baggrund af disse variable.

Samlede analyseresultater af bivirkningsdata fra placebo-kontrollerede studier med patienter med Parkinsons sygdom tyder på, at samtidig administration af safinamid sammen med en bred kategori af almindeligt anvendte lægemidler i denne patientgruppe (antihypertensiva, beta-blokkere, kolesterolsænkende, ikke-steroid anti-inflammatoriske, protonpumpe-hæmmere, antidepressiva, etc.) ikke var forbundet med en øget risiko for bivirkninger. Studierne er ikke stratificerede for co-medicinering, og ingen randomiserede interaktionsstudier er foretaget for disse lægemidler.

Klinisk virkning

Undersøgelse af PD-patienter i mellemfasen eller den senere fase

Virkningen af safinamid som tillægsbehandling i mellemfasen eller den senere fase af PD (*late-stage PD*, LSPD) hos patienter med motoriske fluktuationer, der på nuværende tidspunkt behandles med L-dopa alene eller i kombination med andre PD-lægemiddelprodukter, blev evalueret i to dobbeltblindede placebo-kontrollerede studier: Studie SETTLE (studie 27919; 50-100 mg/dag i 24 uger) og studie 016/018 (50 og 100 mg/dag i 2 år, dobbeltblindet placebo-kontrolleret studier).

Den primære virkningsparameter var ændringen fra udgangspunktet til endepunktet i 'ON tid uden generende dyskinesi'.

Sekundær virkningsparameter inkluderer OFF tid, UPDRS II og III (Unified Parkinson's Disease Rating Scale (samlet vurderingsskema for Parkinson) - pkt. II og III), og CGI-C (*Clinical Global Impression of Change*).

Både SETTLE- og 016/018-studierne viste signifikant bedre resultater med safinamid sammenlignet med placebo, med måldosis på 50 og 100 mg/dag for den primære og de valgte sekundære virkningsvariable, som opsummeret i tabellen nedenfor. Virkningen på ON tid fortsatte ved slutningen af den 24-måneders lange dobbeltblindede behandlingsperiode for begge safinamid-doser sammenlignet med placebo.

Undersøgelse	016 (24 uger)			016/018 (2 år)			27919 (SETTLE) (24 uger)	
Dosis (mg/dag) (a)	Placebo	Safinamid		Placebo	Safinamid		Placebo	Safinamid
		50	100		50	100		50-100 (d)
Randomiseret	222	223	224	222	223	224	275	274
Alder (år) (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)
PD varighed (år) (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)
ON tid uden generende dyskinesi (timer) (c)								
Udgangspunkt (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)
LSM forandring (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 vs placebo		0,5	0,7		0,6	0,7		0,9
95 % CI		[0,1, 0,9]	[0,3, 1,0]		[0,1, 1,0]	[0,2, 1,1]		[0,6, 1,2]
p-værdi		0,0054	0,0002		0,0110	0,0028		<0,0001
OFF tid (timer) (c)								
Udgangspunkt (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)
LSM forandring (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 vs placebo		-0,6	-0,7		-0,5	-0,6		-1,0

Undersøgel se	016 (24 uger)			016/018 (2 år)			27919 (SETTLE) (24 uger)	
Dosis (mg/dag) (a)	Placebo	Safinamid		Placebo	Safinamid		Placebo	Safinami d
		50	100		50	100		50-100 (d)
95 % CI		[-0,9, -0,3]	[-1,0, -0,4]		[-0,8, -0,2]	[-0,9, -0,3]		[-1,3, -0,7]
p-værdi		0,0002	<0,0001		0,0028	0,0003		<0,0001
UPDRS III (c)								
Udgangspun kt (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)
LSM forandring (SE)	-4,5 (0,83)	- 6,1 (0,8 2)	- 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 vs placebo		-1,6	-2,3		-1,2	-2,1		-0,9
95 % CI		[-3,0, -0,2]	[-3,7, -0,9]		[-2,6, 0,2]	[-3,5, -0,6]		[-1,8, 0,0]
p-værdi		0,0207	0,0010		0,0939	0,0047		0,0514
UPDRS II (c)								
Udgangspun kt (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)
LSM forandring (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 vs placebo		-0,7	-1,1		-0,6	-1,1		-0,4
95 % CI		[-1,3, - 0,0]	[-1,7, - 0,5]		[-1,3, 0,0]	[-1,8, - 0,4]		[-0,9, 0,0]
p-værdi		0,0367	0,0007		0,0676	0,0010		0,0564
Respondent-analyse (post-hoc) (e) n(%)								
ON tid øgning ≥60 minutte r	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-værdi		0,0233	0,0122		0,0308	0,1481		0,0013
≥60 minutte rs øgning ON tid og fald i OFF tid og ≥30 % forbedring 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-værdi		0,0216	0,0061		0,0671	0,0827		0,0017

Undersøgelse	016 (24 uger)			016/018 (2 år)			27919 (SETTLE) (24 uger)	
Dosis (mg/dag) (a)	Placebo	Safinamid		Placebo	Safinamid		Placebo	Safinamid
		50	100		50	100		50-100 (d)
CGI-C: patienter der viser stor/meget stor forbedring	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-værdi (f)		0,0017	0.0002		0,0962	0,0575		<0,0001

(a) Tilstræbt daglig dosis, (b) Gns. (SD), (c) analyse-population (mITT); MMRM model for forandring fra udgangspunkt til endepunkt inklusiv behandling, region og besøg som faste påvirkninger, og udgangspunktsværdi som en kovariant; (d) tilstræbt daglig dosis på 100 mg; (e) analyse-population (mITT): data er præsenteret som antallet (procentdel) af patienter i hver gruppe der opfylder respondent-definitionen, (f) chi-square test af sandsynlighedsratio hos behandlingsgruppen sammenlignet med placebo ved brug af en logistisk regressionsmodel med fastsat effekt for behandling og land.
SE Standardfejl, SD standardafvigelse, LSM Least Square Mean, LS Diff. Least Square Difference vs placebo
mITT population: undersøgelse 016/018 - placebo (n=212), safinamid 50 mg/dag (n=217) og 100 mg/dag (n=216), og SETTLE - placebo (n=270), safinamid 50-100 mg/dag (n=273).

Pædiatrisk population

De farmakodynamiske virkninger af safinamid er ikke blevet vurderet hos børn og unge.

5.2. Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Safinamid absorption er hurtig efter enkelt eller multipel oral dosering og nåede t_{max} i tidsintervallet 1,8- 2,8 timer efter dosering under faste. Den absolutte biotilgængelighed er høj (95 %), og viser, at safinamid næsten absorberes fuldstændigt efter oral administration og førstepasseringsmetabolisme er ubetydelig. Den høje absorption klassificerer safinamid som en meget gennemtrængeligt substans.

Fordeling

Fordelingsvolumen (V_{ss}) er ca. 165 l, hvilket er 2,5 gange kroppens volumen og indikerer omfattende ekstravaskulær fordeling af safinamid. Total clearance blev bestemt til at være 4,6 l/t og klassificerer safinamid som en substans med lav clearance.

Plasmaproteinbinding af safinamid er 88-90 %

Biotransformation

Hos mennesker elimineres safinamid næsten udelukkende via metabolisering (urinudskillelse af uforandret safinamid var <10 %) hovedsageligt formidlet gennem højkapacitet-amidase, som endnu ikke er karakteriseret. In vitro-eksperimenter indikerer, at amidaser i humane hepatocytter førte til fuldstændig suppression af dannelsen af NW-1153. Amidase i blod, plasma, serum, simulerede gastriske væsker, simulerede intestinale væsker samt humant carboxylesterase hCE-1 og hCE-2 er ikke ansvarlig for biotransformationen af safinamid til NW-1153. Amidase FAAH kunne katalysere dannelsen af NW-1153 i mindre grad, og derfor er det sandsynligt, at andre amidaser er med i omdannelsen til NW-1153. Safinamids metabolisme afhænger ikke af cytochrom P450 (CYP)-baserede enzymer.

Klarlæggelse af metabolitstrukturer afslørede tre metaboliseringsveje for safinamid. Den primære vej involverer hydrolytisk oxidation af amiddelen, som fører til den primære metabolit 'safinamidsyre' (NW-1153). Den anden vej involverer oxidativ spaltning af etherbindingen og danner 'O-debenzyleret safinamid' (NW-1199). Endelig dannes 'N-dealkyleret syre (NW-1689) ved oxidativ spaltning af aminbinding af enten safinamid (mindre) eller den primære safinamid syremetabolit (NW-1153) (større). 'Den N-dealkylerede syre' (NW-1689) gennemgår konjugation med glucuronsyre og giver acylglukuronid. Ingen af disse metabolitter er farmakologisk aktive.

Safinamid ser ikke ud til signifikant at inducere eller hæmme enzymer ved klinisk relevante systemiske koncentrationer. *In vitro* metabolismestudier indikerer, at der ikke er induktion eller hæmning i betydelig grad af cytochrom P450, CYP2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A3/5 ved relevante koncentrationer ($C_{\max}$ af frit safinamid 0,4 μM ved 100 mg/dag) hos mennesker. Dedikerede lægemiddelinteraktionsstudier udført med ketoconazol, L-dopa og CYP1A2- og CYP3A4-substrater (koffein og midazolam), afslørede ingen klinisk signifikant effekt på farmakokinetikken af safinamid, eller L-dopa, koffein og midazolam.

Et massebalancestudie viste, at plasma $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ med uændret ^{14}C -safinamid udgjorde ca. 30 % af den samlede radioaktivitet $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$, hvilket indikerer en omfattende metabolisme.

Transportører

Indledende *in vitro*-studier har påvist, at safinamid ikke er et substrat for transportørerne P-gp, BCRP, OAT1B1, OAT1B3, OATP1A2 eller OAT2P1. Metabolit NW-1153 er ikke et substrat for OCT2 eller OAT1, men det er et substrat for OAT3. Denne interaktion har potentiale til at reducere clearance af NW-1153 og øge dets eksponering. Den systemiske eksponering af NW-1153 er dog lav (1/10 af safinamid), og da det metaboliseres til sekundære og tertiære metabolitter, er det usandsynligt, at det har nogen klinisk relevans.

Safinamid hæmmer BCRP i tyndtarmen midlertidigt (se pkt. 4.5). Ved koncentrationer på 50 μM hæmmede safinamid OATP1A2 og OATP2P1. Safinamids relevante plasmakoncentrationer er betydeligt lavere, og det er derfor usandsynligt, at en interaktion med samtidigt administration af substrater af disse transportører vil have klinisk relevans. NW-1153 hæmmer ikke OCT2, MATE1 eller MATE2-K ved koncentrationer op til 5 μM .

Linearitet/non-linearitet

Safinamids farmakokinetiske profil er lineær efter enkle og gentagne doser. Der blev ikke observeret nogen tidsafhængighed.

Elimination

Safinamid gennemgår næsten fuldstændig metabolisk omdannelse (<10 % af den administrerede dosis blev fundet uændret i urinen). Substansrelateret radioaktivitet udskiltes overvejende i urinen (76 %), og kun i ringe grad i fæces (1,5 %) efter 192 timer. Den terminale halveringstid af den samlede radioaktivitet var cirka 80 timer.

Eliminations halveringstiden for safinamid er 20-30 timer. Steady-state nås inden for én uge.

Patienter med nedsat leverfunktion

Safinamid-eksponering hos patienter med mild leversygdom steg marginalt (30 % i AUC), mens eksponering for patienter med moderat nedsat leverfunktion steg med cirka 80 % (se pkt. 4.2).

Patienter med nedsat nyrefunktion

Moderat eller svært nedsat nyrefunktion ændrede ikke eksponeringen for safinamid sammenlignet med raske forsøgspersoner (se pkt. 4.2).

5.3. Prækliniske sikkerhedsdata

Der blev observeret nethindedegeneration hos gnavere efter gentagne doseringer med safinamid, som resulterede i systemisk eksponering, som lå under den forventede systemiske eksponering hos patienter, der fik maksimal terapeutisk dosis. Der observeredes ingen nethindedegeneration hos aber trods højere systemisk eksponering end hos gnavere eller hos patienter med maksimal human dosis.

Langtidsstudier i dyr har vist kramper (1,6 til 12,8 gange human klinisk eksponering, baseret på plasma-AUC). Der blev kun observeret leverhypertrofi og ændringer i fedt i gnaveres lever ved eksponeringer svarende til mennesker. Phospholipider blev hovedsageligt set i lunger hos gnavere (ved en eksponering svarende til mennesker) og aber (ved en eksponering 12 gange højere end hos mennesker).

Safinamid viste ikke genotoksisk potentiale i *in vivo* og i adskillige *in vitro*-systemer med bakterier eller pattedyrceller.

De opnåede resultater fra karcinogenicitetsstudier hos mus og rotter viste ingen tegn på tumorigent potentiale relateret til safinamid ved systemisk eksponering på op til 2,3 til 4,0 gange respektive den forventede systemiske eksponering hos patienter, der fik den maksimale terapeutiske dosis.

Fertilitetsstudier med hunrotter viste reduceret antal implantationer og corpora lutea ved eksponeringer på over 3 gange den forventede humane eksponering. Hanrotter viste en moderat unormal morfologi og reduceret hastighed af sædceller ved eksponeringer over 1,4 gange den forventede humane eksponering. Fertiliteten hos hanrotter var upåvirket.

I studier med embryoføtal udvikling hos rotter og kaniner induceredes misdannelser ved safinamid-eksponeringer hhv. 2 og 3 gange højere end humane kliniske eksponeringer. Kombinationen af safinamid med levodopa/carbidopa resulterede i yderligere effekter i studiet af embryo- og fosterudvikling med en højere incidens af føtale skeletabnormiteter end set med begge behandlinger alene.

I et præ- og postnatalt udviklingsstudie med rotter, observeredes dødelighed hos unger, manglende mælk i maven og neonatal hepatotoksicitet ved dosisniveauer svarende til den forventede kliniske eksponering. Toksiske effekter på leveren og ledsagende symptomer som gul/orange hud og kranium i unger udsat for safinamid under amning, er hovedsagelig medieret via in utero eksponering, men eksponering via modermælken har kun mindre betydning.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1. Hjælpemidler

Tabletterne

Mikrokrystallinsk cellulose
Crospovidon, type A
Magnesiumstearat
Silica, kolloid vandfri

Filmovertræk

Hypromellose
Macrogol (6000)
Titandioxid (E171)
Jernoxid rød (E172)
Kaliumaluminiumsilikat (E555)

6.2. Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3. Opbevaringstid

4 år

6.4. Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5. Emballagetype og pakningsstørrelser

PVC/PVDC/Aluminium blisterpakning med 14, 28, 30, 90 og 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6. Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Xadago 50 mg filmoovertrukne tabletter

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 filmoovertrukne tabletter

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 24 februar 2015

Dato for seneste fornyelse: 19. september 2019

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 2
D-73614 Schorndorf
Tyskland

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i /benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE – filmovertukne tabletter

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xadago 50 mg filmovertukne tabletter
safinamid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertukket tablet indeholder safinamid methansulfonat svarende til 50 mg safinamid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 filmovertukne tabletter
28 filmovertukne tabletter
30 filmovertukne tabletter
90 filmovertukne tabletter
100 filmovertukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Tages via munden.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Zambon S.p.A.
Via Lillo del Duca 10
20091 Bresso (MI) - Italien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

xadago 50 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

XADAGO 50 mg tabletter
safinamid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Zambon S.p.A.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ÆSKE – filmovertrukne tabletter****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Xadago 100 mg filmovertrukne tabletter
safinamid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder safinamid methansulfonat svarende til 100 mg safinamid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 filmovertrukne tabletter
28 filmovertrukne tabletter
30 filmovertrukne tabletter
90 filmovertrukne tabletter
100 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Tages via munden.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Zambon S.p.A.
Via Lillo del Duca 10
20091 Bresso (MI) - Italien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

xadago 100 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:

SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

XADAGO 100 mg tabletter
safinamid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Zambon S.p.A.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Xadago 50 mg filmovertrukne tabletter Xadago 100 mg filmovertrukne tabletter Safinamid

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt. 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen.

1. Xadagos virkning og anvendelse
2. Det skal du vide før du begynder at tage Xadago
3. Sådan skal du tage Xadago
4. Bivirkninger
5. Opbevaring af Xadago
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Xadagos virkning og anvendelse

Xadago er et lægemiddel, der indeholder det aktive stof safinamid. Det virker ved at øge niveauet af et stof kaldet dopamin i hjernen, som har med kontrol af bevægelser at gøre, og det er reduceret hos patienter med Parkinsons sygdom. Xadago anvendes til behandling af Parkinsons sygdom hos voksne.

Hos patienter i mellemfasen eller den senere fase, der oplever pludselige skift mellem ”on” perioder hvor de kan bevæge sig og ”off” perioder hvor de har problemer med at bevæge sig, tilføjes Xadago til en stabil dosis af lægemidlet kaldet levodopa, alene eller i kombination med andre lægemidler for Parkinsons sygdom.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Xadago

Tag ikke Xadago

- Hvis du er allergisk over for safinamid eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt. 6).
- hvis du tager nogen af følgende lægemidler:
 - Monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere) såsom selegilin, rasagilin, moclobamid, phenelzin, isocarboxazid, tranylcypromin (f.eks. til behandling af Parkinsons sygdom eller depression, eller til behandling af en anden tilstand).
 - Petidin (en stærk smertestillende medicin).Du skal vente i mindst 7 dage efter at have stoppet behandling med Xadago før du starter behandling med MAO-hæmmere eller petidin.
- hvis du har en alvorlig leverlidelse

- hvis du har en øjenlidelse, som kan medføre, at du risikerer potentiel skade på din nethinde (de lysfølsomme lag i den bageste del af øjnene), f.eks. albinisme (pigmentmangel i hud og øjne), retinal degeneration (tab af celler fra det lysfølsomme lag bag i øjet) eller uveitis (inflammation inde i øjet), arvet retinopati (arvet øjenlidelse) eller alvorlig progressiv diabetisk retinopati (et progressivt synstab pga. diabetes).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Xadago

- Hvis du har leverproblemer
- Patienter og plejere bør være opmærksomme på, at kompulsiv adfærd såsom tvangshandlinger, tvangstanker, sygeligt spillemisbrug, øget seksuel lyst, hyperseksualitet, impulsiv opførsel og kompulsiv købe- eller forbrugsadfærd er rapporteret i forbindelse med andre lægemidler for Parkinsons sygdom.
- Ukontrollerbar rysten kan forekomme eller forværres, når Xadago tages sammen med levodopa.

Børn og unge

Xadago anbefales ikke til brug hos børn og unge under 18 år, da der ikke er nogen dokumentation for dets sikkerhed og virkning blandt denne population.

Brug af anden medicin sammen med Xadago

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Spørg din læge til råds, før du tager nogen af følgende lægemidler sammen med Xadago:

- Lægemidler ved forkølelse eller hoste, der indeholder dextrometorfan, efedrin eller pseudoefedrin
- Lægemidler kaldet selektive serotonin genoptagningshæmmere (SSRI), der typisk anvendes til behandling af angstlidelser samt nogle personlighedsforstyrrelser (fluoxetin eller fluvoxamin)
- Lægemidler kaldet serotonin-noradrenalin genoptagningshæmmere (SNRI'er), som anvendes til behandling af svær depression og andre sindslidelser som for eksempel venlafaxin.
- Lægemidler for forhøjet kolesterol som f.eks. rosuvastatin, pitavastatin, pravastatin
- Fluourquinolon antibiotika som f.eks. ciprofloxacin
- Lægemidler, der påvirker immunsystemet som f.eks. methotrexat
- Lægemidler til behandling af metastatiske carcinomer som f.eks. topotecan
- Lægemidler til behandling af smerter og inflammation som f.eks. diclofenac
- Lægemidler til behandling af type 2 diabetes som f.eks. glyvurid, metformin
- Lægemidler til behandling af virusinfektioner som f.eks. aciclovir, ganciclovir

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel.

Graviditet

Derfor bør Xadago ikke tages under graviditet eller af kvinder i den fødedygtige alder, der ikke anvender passende prævention.

Amning

Xadago udskilles sandsynligvis i modermælk. Xadago bør ikke anvendes under amning.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Søvnighed og svimmelhed kan forekomme under safinamid-behandling. Du bør være forsigtig med at betjene farlige maskiner eller køre bil, indtil du er rimelig sikker på, at Xadago ikke påvirker dig på nogen måde.

Spørg din læge til råds, inden du kører bil eller betjener maskiner.

3. Sådan skal du tage Xadago

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

Den sædvanlige startdosis Xadago er en 50 mg tablet, der muligvis kan øges til en 100 mg tablet, som tages via munden én gang om dagen, helst om morgenen, med vand. Xadago kan tages med eller uden mad.

Hvis du lider af moderat nedsat leverfunktion, må du ikke tage mere end 50 mg om dagen. Din læge vil fortælle dig, hvad der er bedst for dig.

Hvis du har taget for mange Xadago

Hvis du har taget for mange Xadago-tabletter, kan du udvikle forhøjet blodtryk, angst, forvirring, glemsomhed, søvnighed, svimmelhed, føle dig syg eller blive syg, udvidede pupiller eller få ukontrollerbar rysten. Kontakt straks din læge og medbring pakningen med Xadago.

Hvis du har glemt at tage Xadago

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Spring den glemte dosis over, og tag den næste dosis på det tidspunkt, du normalt tager den.

Hvis du holder op med at tage Xadago

Du må ikke stoppe med at tage Xadago uden først at tale med din læge. Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Søg råd hos lægen i tilfælde af hypertensiv krise (meget højt blodtryk, kollaps), malignt neuroleptika syndrom (forvirring, svedtendens, muskelstivhed, forhøjet legemstemperatur, øget niveau af enzym kreatinin-kinase i blodet), serotonin syndrom (forvirring, forhøjet blodtryk, muskelstivhed, hallucinationer) samt hypotension.

Der er indberettet følgende bivirkninger hos patienter i mellemfasen eller den senere fase af Parkinsons sygdom (patienter, der tog safinamid som tillægsbehandling til levodopa alene eller i kombination med andre lægemidler for Parkinsons sygdom):

Almindelig (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer): søvnløshed, svært ved at foretage frivillige bevægelser, træthed, svimmelhed, hovedpine, forværring af Parkinsons sygdom, sløret øjenlinse, lavt blodtryk, når du rejser dig til stående stilling, kvalme, falden.

Ualmindelige (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer): urininfektion, hudkræft, lavt jernindhold i blodet, lavt antal hvide blodlegemer, abnormalitet af de røde blodlegemer, mindre appetit, højt

fedtindhold i blodet, øget appetit, forhøjet blodsukker, at se ting, som ikke er der, føle sig trist, unormale drømme, frygt og bekymring, forvirret, humørsvingninger, øget interesse for sex, unormale tanker og opfattelsesevne, rastløshed, søvnforstyrrelser, følelsesløshed, ustabilitet, nedsat følesans, vedvarende unormale muskelsammentrækninger, ubehag i hovedet, talebesvær, besvimelse, svækket hukommelse, sløret syn, blinde pletter i synsfeltet, dobbeltsyn, lysskyhed, lidelse i det lysfølsomme lag bag i øjet, øjenrødme øget tryk i øjet, følelse af, at rummet drejer rundt, følelse af hjertebanken, hurtige hjerterytm, uregelmæssig hjerterytm, langsom puls, højt blodtryk, lavt blodtryk, vener, der er blevet store og snoede, hoste, vejrtrækningsbesvær, løbende næse, forstoppelse, halsbrand, opkastning, tør mund, diarré, mavesmerter, brændende følelse i maven, tarmluft, mæthedsfornemmelse, savlen, mundblister, svedtendens, kløe generel lysfølsomhed, hudrødme, rygsmerter, ledsmerter, kramper, stivhed, smerter i ben og arme, muskelsvaghed, følelse af tunghed, øget vandladning om natten, smerter ved vandladning, besvær med at have samleje hos mænd, træthed, ustabil gang, hævelse af fødderne, smerte, følelse af varme, væggtab, vægtøgning, unormale blodtestresultater, højt fedtindhold i blodet, højt blodsukker, unormal EKG, unormale resultater af levertest, unormale resultater af urinprøver, sænket blodtryk, forhøjet blodtryk, unormale resultater af øjentest, fraktur i foden.

Sjældne (kan påvirke op til 1 ud af 1000 personer): lungebetændelse, hudinfektion, ondt i halsen, næseallergi, tandbetændelse, viral infektion, læsioner/udvækster der ikke er kræft, afvigelser i de hvide blodlegemer, alvorligt væggtab og svaghed, forhøjet kalium i blodet, uimodståelig trang, fået opmærksomhed, desorientering, forkert opfattelse af ting, reduceret interesse i sex, tanker man ikke kan slippe, følelsen af, at nogen vil dig ondt, for tidlig sædafgang, ukontrolleret behov for at sove, frygt for sociale situationer, selvmordstanker, klodsethed, let at distrahere, tab af smagsløg, svage/langsomme reflekser, udstrålende smerter i benene, kontinuerligt behov for at bevæge benene, følelse af træthed, øjenabnormaliteter, progressiv synssvækkelse pga. diabetes, øget tåreflod, natteblindhed, skeløjethed, hjerteanfald, stramning/indsnævring af blodårer, alvorligt højt blodtryk, spændinger i brystkassen, talebesvær, besvær med/smerter ved at sluge, mavesår, opkastning, maveblødning, gulsot, hårtab, blister, hudallergi, hudlidelser, blå mærker, skællet hud, nattesved, smerter i huden, misfarvning af huden, psoriasis, flaget hud, inflammation af rygmarvsled pga. autoimmun lidelse, smerter i siden, hævede led, muskuloskeletal smerte, muskulær smerte, nakkesmerter, ledsmerter, cyste i leddene, ukontrollerbart behov for at lade vandet, øget vandladning, pusceller i urinen, træg urinladning, prostataproblem, brystsmerter, nedsat lægemiddeleffekt, lægemiddel-intolerance, følelse af kulde, føle sig dårligt tilpas, feber, tør hud, øjne og mund, unormale blodprøveresultater, hjertemislyd, unormalt resultat af hjertetests, blå mærker/hævelse efter skade, blodåreblokering pga. fedt, hovedskade, mundskade, skeletskade, gambling.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du kan indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring af Xadago

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen og blisteret efter "EXP"
Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet eller skraldespanden..

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Xadago indeholder:

- Aktivt stof: Safinamid. Hver tablet indeholder 50 mg eller 100 mg safinamid (som methansulfonat).
- Øvrige indholdsstoffer:
 - Tabletterne: Mikrokrystallinsk cellulose, crospovidon type A, magnesiumstearat, silica, kolloid vandfri
 - Tabletovertræk: hypromellose, macrogol (6000), titandioxid (E171), jernoxid rød (E172), kaliumaluminiumsilikat (E555).

Xadagos udseende og pakningsstørrelser

Xadago 50 mg er orange til kobberfarvede, runde, bikonkave filmovertrukne tabletter på 7 mm i diameter med metallisk glans, præget med "50" på den ene side af tabletten.

Xadago 100 mg er orange til kobberfarvede, runde, bikonkave filmovertrukne tabletter på 9 mm i diameter med metallisk glans, præget med "100" på den ene side af tabletten.

Xadago kommer i pakninger med 14, 28, 30, 90 eller 100 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser markedsføres.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**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

**Česká republika/България /
Hireland/Ísland/Κύπρος / Malta /
România/Slovenská republika**
Zambon S.p.A.
Тел./Tel/Τηλ/Σίμι: + 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

Ελλάδα
Innovis Pharma A.E.B.E.
Τηλ:+ 30 216 200 5600

Lietuva/Eesti/Latvija
UAB „Norameda“
Tel: + 370 5 2306499

Magyarország
Richter Gedeon Nyrt.
Tel.: +36 1 505 7032

Polska
Gedeon Richter Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 (22) 755 96 48

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.