

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xadago 50 mg filmdragerade tabletter.
Xadago 100 mg filmdragerade tabletter.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Xadago 50 mg filmdragerade tabletter.

Varje filmdragerad tablett innehåller safinamidmetansulfonat motsvarande 50 mg safinamid.

Xadago 100 mg filmdragerade tabletter.

Varje filmdragerad tablett innehåller safinamidmetansulfonat motsvarande 100 mg safinamid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Xadago 50 mg filmdragerade tabletter.

Orange till kopparfärgad, rund, bikonkav, filmdragerad tablett med 7 mm diameter med metallglänsande yta och prägling med styrkan "50" på en sida av tabletten.

Xadago 100 mg filmdragerade tabletter.

Orange till kopparfärgad, rund, bikonkav, filmdragerad tablett med 9 mm diameter med metallglänsande yta och prägling med styrkan "100" på en sida av tabletten.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Xadago är indicerat för behandling av vuxna patienter med idiopatisk Parkinsons sjukdom som tilläggssterapi till en stabil dos av levodopa (L-dopa) enbart eller i kombination med andra läkemedel mot Parkinsons sjukdom hos patienter i mellan- till sent stadium med symtomfluktuationer.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Behandlingen med Xadago bör inledas med en dos om 50 mg per dag. Denna dagliga dos kan ökas till 100 mg/dag baserat på individuellt kliniskt behov.

Vid missad dos ska följande dos tas på vanlig tidpunkt nästa dag.

Äldre

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter.

Erfarenhet av användning hos patienter över 75 år är begränsad.

Nedsatt leverfunktion

Xadago är kontraindicerat för patienter med allvarlig nedsättning av leverfunktionen (se avsnitt 4.3). Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt nedsättning av leverfunktionen. Den lägre dosen på 50 mg/dag rekommenderas för patienter med måttlig nedsättning av leverfunktionen. Om patientens tillstånd försämras från måttlig till allvarlig nedsättning av leverfunktionen ska behandlingen med Xadago avbrytas (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för safinamid för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Avsett för oral användning.
Xadago bör tas med vatten.
Xadago kan tas med eller utan mat.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
Samtidig behandling med andra monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) (se avsnitt 4.4 och 4.5).
Samtidig behandling med petidin (se avsnitt 4.4 och 4.5).
Användning hos patienter med allvarlig nedsättning av leverfunktionen (se avsnitt 4.2).
Användning hos patienter med albinism, näthinneförtvining, uveit, ärftlig retinopati eller svår progressiv diabetisk retinopati (se avsnitt 4.4 och 5.3).

4.4 Varningar och försiktighet

Allmän varning

Xadago kan i allmänhet användas tillsammans med selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) i lägsta effektiva dos, med försiktighet för serotonerga symtom. Samtidig användning av Xadago och fluoxetin eller fluvoxamin bör särskilt undvikas, eller om samtidig behandling är nödvändig bör dessa läkemedel användas i låga doser (se avsnitt 4.5). En wash-out period motsvarande 5 halveringstider för tidigare använd SSRI bör övervägas innan insättning av behandling med safinamid.

Minst 7 dagar måste gå mellan utsättning av Xadago och insättning av behandling med MAO-hämmare eller petidin (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Nedsatt leverfunktion

Försiktighet bör iaktas när behandling med Xadago inleds hos patienter med måttlig nedsättning av leverfunktionen. Om patientens tillstånd försämras från måttlig till allvarlig nedsättning av leverfunktionen ska behandlingen med Xadago avbrytas (se avsnitt 4.2, 4.3 och 5.2).

Potential för näthinneförtvining hos patienter med aktuell eller tidigare historia av näthinnesjukdom

Xadago ska inte administreras till patienter med oftalmologisk historia som skulle leda till ökad risk för potentiella näthinneeffekter (t.ex. patienter med albinism, familjehistoria av ärftlig näthinnesjukdom, retinitis pigmentosa, aktiv näthinnesjukdom eller uveit), se avsnitt 4.3 och 5.3.

Impulskontrollstörningar

Impulskontrollstörningar kan uppträda hos patienter som behandlas med dopaminagonister och/eller dopaminerga behandlingar. Rapporter av impulskontrollstörningar har också observerats med andra MAO-hämmare. Safinamidbehandling har inte förknippats med en ökning av förekomsten av impulskontrollstörningar.

Patienter och vårdgivare ska göras uppmärksamma på de beteendesyntom på impulskontrollstörningar som observerades hos patienter som behandlats med MAO-hämmare, inklusive fall med tvångsmässigt beteende, tvångstankar, patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, impulsivt beteende och tvångsmässigt spenderande eller köpande.

Dopaminerga biverkningar

Då safinamid används som tilläggsbehandling till levodopa kan biverkningarna från levodopa förstärkas, och redan förekommande dyskinesi förvärras, vilket kan kräva en minskning av dosen av levodopa. Denna effekt sågs inte när safinamid användes som tilläggsbehandling till dopaminagonister hos patienter med tidigt skede av Parkinsons sjukdom.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska in vivo- och in vitro-läkemedelsinteraktioner.

MAO-hämmare och petidin

Xadago får inte administreras tillsammans med andra MAO-hämmare (inklusive moklobemid) eftersom det kan finnas en risk för icke-selektiv MAO-hämning som kan leda till en hypertonisk kris (se avsnitt 4.3).

Allvarliga biverkningar har rapporterats vid samtidig användning av petidin och MAO-hämmare. Eftersom detta kan vara en klasseffekt är samtidig administrering av Xadago och petidin kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Det har rapporterats läkemedelsinteraktioner vid samtidig användning av MAO-hämmare och sympatomimetiska läkemedel. Med hänsyn till safinamids MAO-hämmande aktivitet krävs försiktighet vid samtidig administrering av Xadago och sympatomimetika, som exempelvis de som finns i avsvällande läkemedel för näsa och svalg eller förkylningsläkemedel som innehåller efedrin eller pseudoefedrin (se avsnitt 4.4).

Dextrometorfan

Det har rapporterats läkemedelsinteraktioner vid samtidig användning av dextrometorfan och icke-selektiva MAO-hämmare. Med hänsyn till safinamids MAO-hämmande aktivitet rekommenderas inte samtidig administrering av Xadago och dextrometorfan, och om samtidig behandling är nödvändig bör det användas med försiktighet (se avsnitt 4.4).

Antidepressiva medel

Samtidig användning av Xadago och fluoxetin eller fluvoxamin bör undvikas (se avsnitt 4.4), denna försiktighet är baserad på förekomsten av allvarliga biverkningar (t.ex. serotonin syndrom), som visserligen är sällsynta men har inträffat när SSRI och dextrometorfan har används tillsammans med MAO-hämmare. Om samtidig användning av dessa läkemedel är nödvändig bör det ske i lägsta effektiva dos. En behandlingsfri period motsvarande 5 halveringstider för den SSRI som tidigare använts bör övervägas innan behandling med Xadago inleds.

Allvarliga biverkningar har rapporterats vid samtidig användning av selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin-noradrenalinåterupptagningshämmare (SNRI), tricycliska/tetracycliska antidepressiva medel och MAO-hämmare (se avsnitt 4.4). Med hänsyn till safinamids selektiva och reversibla MAO-B-hämmande aktivitet kan antidepressiva medel administreras, men de bör användas i lägsta nödvändiga dos.

Tyramin/safinamid-interaktion

I resultaten av en intravenös och två kortvariga orala provokationsstudier med tyramin samt i resultaten av hemövervakning av blodtrycket efter måltider under kronisk dosering i två terapeutiska prövningar hos patienter med Parkinsons sjukdom upptäcktes ingen kliniskt signifikant ökning av blodtrycket. I tre terapeutiska studier som utfördes hos patienter med Parkinsons sjukdom utan begränsningar av tyramin upptäcktes inte heller några tecken på potentiering av tyramin. Xadago kan därför användas säkert utan några kostmässiga begränsningar av tyramin.

Farmakokinetiska *in vivo*- och *in vitro*-läkemedelsinteraktioner

Det fanns ingen effekt på clearance för safinamid hos patienter med Parkinsons sjukdom som fick safinamid som tilläggsbehandling till kronisk L-dopa och/eller DA-agonister och behandling med safinamid förändrade inte den farmakokinetiska profilen för samtidigt administrerat L-dopa.

I en *in vivo*-läkemedelsinteraktionsstudie utförd med ketokonazol, fanns ingen kliniskt relevant effekt på safinamidnivåerna. Humanstudier som utvärderade safinamids interaktion med CYP1A2- och CYP3A4-substrat (koffein och midazolam), visade inga kliniskt signifikanta effekter på safinamids farmakokinetiska profil. Detta överensstämmer med resultaten från *in vitro*-testen, där ingen meningsfull CYP-induktion eller CYP-hämning av safinamid observerades och det visades att CYP-enzymerna spelar en mindre roll i metabolismen av safinamid (se avsnitt 5.2).

Safinamid kan tillfälligt hämma BCRP *in vitro*. I en läkemedelsinteraktionsstudie med diklofenak hos människa observerades dock inga signifikanta interaktioner. Därför är inga försiktighetsåtgärder nödvändiga när safinamid tas tillsammans med läkemedel som är BCRP-substrat (t.ex. pitavastatin, pravastatin, ciprofloxacin, metotrexat, topotecan, diklofenak eller glyburide).

Safinamid elimineras nästan uteslutande genom metabolism, till stor del genom högkapacitetsamidaser som ännu inte har karakteriserats. Safinamid elimineras huvudsakligen i urin. I human-levermikrosomer (HLM) förefaller N-dealkylationssteget vara katalyserat av CYP3A4, eftersom clearance av safinamid i HLM hämmades av ketokonazol med 90 %. Det finns för närvarande inga läkemedel på marknaden som man vet orsakar kliniskt signifikanta läkemedelsinteraktioner genom hämning eller induktion av amidaszymer.

Safinamid hämmar OCT1 ("organic cation transporter 1") *in vitro* vid kliniskt relevanta portalvenskoncentrationer. Försiktighet bör därför iaktas när safinamid tas samtidigt med läkemedel som är OCT1-substrat och som har ett T_{max} som liknar det för safinamid (2 timmar) (t.ex. metformin, aciklovir, ganciklovir), då det kan leda till en ökad exponering av dessa substrat.

Metaboliten NW-1153 är ett substrat för OAT3 i kliniskt relevanta koncentrationer. Läkemedel som är OAT3-hämmare kan när de ges samtidigt med safinamid minska clearance av NW-1153, vilket innebär att de kan öka dess systemiska exponering. Den systemiska exponeringen för NW-1153 är låg (1/10 av modersubstansen safinamid). Denna potentiella ökning är sannolikt inte

kliniskt relevant eftersom NW-1153, den första produkten på den metabola vägen, omvandlas ytterligare till sekundära och tertiära metaboliter.

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Xadago ska inte ges till fertila kvinnor om inte lämplig preventivmetod används.

Graviditet

Det finns inga kliniska data för safinamid om exponerade graviditeter. Djurstudier har visat biverkningar vid exponering för safinamid under dräktighet eller digivning (se avsnitt 5.3). Fertila kvinnor bör avrådas från att bli gravida under behandling med safinamid. Xadago ska inte ges under graviditet.

Amning

Safinamid förväntas utsöndras i bröstmjolk, eftersom biverkningar har observerats hos råttungar som exponerats via mjölk (se avsnitt 5.3). En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Xadago ska inte ges till ammande kvinnor.

Fertilitet

Djurstudier tyder på att behandling med safinamid förknippas med biverkningar på reproduktionsförmågan hos honråttor och spermakvaliteten. Hanråttors fertilitet påverkas inte (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Xadago har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner, patienter bör dock varnas för att använda farliga maskiner, inklusive motorfordon, tills de är rimligt säkra på att Xadago inte påverkar dem negativt.

4.8 Biverkningar

Resumé av säkerhetsprofilen

Den övergripande säkerhetsprofilen för Xadago är baserad på det kliniska utvecklingsprogram som genomförts hos 3 000 patienter, varav över 500 behandlades i mer än 2 år.

Allvarliga biverkningar är känt vid samtidig användning av SSRI, SNRI, tricykliska/tetracykliska antidepressiva läkemedel och MAO-hämmare, t.ex. hypertonisk kris (høgt blodtryck, kollaps), neuroleptiskt malignt syndrom (förvirring, svettning, muskelstelhet, hypertermi, CPK-ökning), serotonin syndrom (förvirring, hypertoni, muskelstelhet, hallucinationer), och hypotoni. Med MAO-hämmare har det rapporterats läkemedelsinteraktioner vid samtidig användning av sympatomimetiska läkemedel.

Impulskontrollstörningar; patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande eller köpande och hetsätning kan uppträda hos patienter som behandlas med dopaminagonister och/eller andra dopaminerga behandlingar.

Biverkningar i tabellform

Tabellen nedan inkluderar alla biverkningar i kliniska prövningar där biverkningarna ansågs relaterade.

Biverkningarna är rangordnade under frekvensrubriker enligt följande konventioner: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$), Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Systemorgan-klass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
Infektioner och infestationer			Urinvägsinfektion	Bronkopneumoni, furunkel, nasofaryngit, pyoderma, rinit, tandinfektion, virusinfektion
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)			Basalcellskarcinom	Akrokordon, melanocytiskt nevus, seborroisk keratos, hudpapillom
Blodet och lymfsystemet			Anemi, leukopeni, onormala röda blodkroppar	Eosinofili, lymfopeni
Metabolism och nutrition			Minskad aptit, hypertriglyceridemi, ökad aptit, hyperkolesterolemi, hyperglykemi,	Kakexi, hyperkalemi
Psykiska störningar		Insomnia	Hallucination, depression, onormala drömmar, ångest, förvirringstillstånd, affektiv labilitet, ökad libido, psykotisk störning, rastlöshet, sömnrubbing	Tvångsbeteende, delirium, desorientering, illusion, impulsivt beteende, minskat libido, tvångstankar, paranoia, tidig sädesuttömning, sömnattacker, social fobi, suicidideation
Centrala och perifera nervsystemet		Dyskinesi, sömnighet, yrsel, huvudvärk, Parkinsons sjukdom	Parestesi, balansstörning, hypoestesi, dystoni, huvudobehag, bristfälligt uttal, synkope, kognitiv störning	Onormal koordination, uppmärksamhetsstörning, dysgeusi, hyporeflexi, radikulär smärta, rastlösa ben-syndrom, sedering
Ögon		Katarakt	Dimsyn, skotom, dubbelseende, ljuskänslighet,	Amblyopi, kromatopsi, diabetisk näthinnesjukdom,

Systemorgan- klass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
			näthinnesjukdom, bindhinneinflammation, glaukom	erytropsi, ögonblödning, ögonsmärta, ögonlocksödem, översynthet, keratit, ökad tårbildning, nattblindhet, papillödem, presbyopi, skelning
Öron och balansorgan			Yrsel	
Hjärtat			Hjärtklappning,takykardi, sinusbradykardi, arytmi	Hjärtinfarkt
Blodkärl		Ortostatisk hypotoni	Hypertoni, hypotoni, åderbräck	Kärlspasm, arterioskleros, hypertonisk kris
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Hosta, dyspné, rinorré	Bronkialspasm, dysfoni, orofarynxsmärta, orofarynxspasm
Magtarmkanalen		Illamående	Förstoppning, dyspepsi, kräkning, muntorrhet, diarré, buksmärta, magkatarr, gasbildning, buksvullnad, överdriven salivproduktion, gastroesofageal reflux, aftös stomatit	Peptiskt sår, kväljningar, blödning i övre mag- tarmsystemet
Lever och gallvägar				Hyperbilirubinemi
Hud och subkutan vävnad			Hyperhidros, generaliserad pruritus, ljusöverkänslighetsreaktio n, erytem	Alopeci, blåsor, kontaktdermatit, dermatos, ekkymos, likenoid keratos, nattsvettningar hudsmärta, pigmenteringsrubbing, psoriasis, seborroisk dermatit
Muskuloskeletala			Ryggsmärta,	Ankyloserande spondylit,

Systemorgan-klass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
systemet och bindväv			ledvärk, muskelspasmer, muskelstelhet, smärta i extremiteter, muskelsvaghet, tyngdkänsla	flanksmärta, ledsvullnad, muskuloskeletal smärta, myalgi, nacksmärta, artros, synovialcysta
Njurar och urinvägar			Nokturi, dysuri	Urinträngning, polyuri, pyuri, urintvekan
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Erektill dysfunktion	Benign prostatahyperplasi, bröstsjukdom, bröstsmärta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			Trötthet, asteni, gångstörning, perifert ödem, smärta, värmekänsla	Minskad läkemedelseffekt, läkemedelsintolerans, köldkänsla, allmän olustkänsla, pyrexia, torrhet
Undersökningar			Viktminskning, viktökning, ökat kreatininas i blodet, ökade triglycerider i blodet, ökat blodglukos, ökat blodurea, ökat alkaliskt fosfat i blodet, ökat bikarbonat i blodet, ökat kreatinin i blodet, förlängd QT-tid i EKG, onormalt leverfunktionstest, onormal urinanalys, ökat blodtryck, minskat blodtryck, onormalt diagnostiskt oftalmologiskt test	Minskat kalcium i blodet, minskat kalium i blodet, minskat kolesterol i blodet, minskad kroppstemperatur, blåsljud i hjärtat, onormalt belastningstest av hjärtat, minskad hematokrit, minskat hemoglobin, minskad internationell normaliserad kvot (International Normalized Ratio, INR), minskat lymfocytantal, minskat trombocytantal, ökat VLD-lipoprotein
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer		Fall	Fotfraktur	Kontusion, fettemboli, skallskada, munskada, skelettskada
Sociala förhållanden				Spelberoende

Beskrivning av utvalda biverkningar

Dyskinesi var den vanligaste rapporterade biverkningen hos safinamidpatienter vid användning i kombination med L-dopa enbart eller i kombination med andra behandlingar mot Parkinsons sjukdom. Dyskinesi förekom tidigt i behandlingen, klassades som "allvarlig", ledde till avbrott hos mycket få patienter (cirka 1,5 %), och krävde inte någon dosminskning hos någon patient.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Hos en patient som misstänkts ha konsumerat mer än den dagliga förskrivna dosen på 100 mg under en månad, rapporterades symtom på förvirring, sömnhet, glömska och pupillvidgning. Dessa symtom upphörde efter utsättning av läkemedlet, utan sequelae.

Det förväntade mönstret av händelser eller symtom efter avsiktlig eller oavsiktlig överdosering med Xadago skulle vara de som är relaterade till läkemedlets farmakodynamiska profil: MAO-B-hämning med aktivitetsberoende hämning av Na⁺-kanaler. Symtomen på en onormalt stor MAO-B-hämning (förhöjning av dopaminnivån) kan inkludera hypertoni, ortostatisk hypotoni, hallucinationer, agitation, illamående, kräkning och dyskinesi.

Det finns inget känt motgift mot safinamid eller någon specifik behandling för safinamid-överdosering. Om en överdosering inträffar ska behandlingen med Xadago avbrytas och stödbehandling administreras enligt kliniska indikationer.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid parkinsonism, Monoaminoxidas-B hämmare, ATC-kod: N04BD03.

Verkningsmekanism

Safinamid verkar genom både dopaminerga och icke-dopaminerga verkningsmekanismer. Safinamid är en ytterst selektiv och reversibel MAO-B-hämmare som orsakar en ökning av extracellulära nivåer av dopamin i striatum. Safinamid är förknippat med tillståndsberoende hämning av spänningsstyrda natriumkanaler (Na⁺) och modulering av den stimulerade glutamatfrisättningen. Det har inte fastställts i vilken utsträckning de icke-dopaminerga mekanismerna bidrar till den totala effekten.

Farmakodynamisk effekt

Populations-farmakokinetiska (PK) modeller som utvecklats utifrån studier av patienter med Parkinsons sjukdom tyder på att de farmakokinetiska och farmakodynamiska effekterna av safinamid inte var beroende av ålder, kön, vikt, njurfunktion och exponering för levodopa, vilket tyder på att dosjusteringar inte kommer att krävas baserat på dessa variabler.

Poolade analyser av biverkningsdata från placebokontrollerade studier av patienter med Parkinsons sjukdom tyder på att samtidig administrering av safinamid tillsammans med en bred kategori av vanligen använda läkemedel i denna patientpopulation (blodtryckssänkande, betablockerande, kolesterolsänkande, icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel, protonpumphämmare, antidepressiva läkemedel, etc.) inte var förknippat med någon ökad risk för biverkningar. Studierna stratifierades inte för simultana läkemedel, och inga randomiserade interaktionsstudier gjordes för dessa läkemedel.

Klinisk effekt

Studier hos patienter med Parkinsons sjukdom i mellan till sent stadium

Xadagos effekt som tilläggsbehandling av patienter med Parkinsons sjukdom i mellan till sent stadium med motoriska fluktuationer som vid tillfället fick L-dopa enbart eller i kombination med andra läkemedel för Parkinsons sjukdom utvärderades i två dubbelblinda, placebokontrollerade studier: Studie SETTLE (Studie 27919; 50-100 mg/dag; 24 veckor) och Studie 016/018 (50 och 100 mg/dag; 2 års dubbelblind, placebokontrollerad studie).

Den primära effektparametern var ändringen från baslinje till slutpunkt i “on tid utan besvärande dyskinesi”.

De sekundära effektparametrarna inkluderade off tid, UPDRS II och III (Unified Parkinson’s Disease Rating Scale [sammanslagen bedömningsskala för Parkinsons sjukdom]– avsnitt II och III), samt CGI-C (Clinical Global Impression of Change [kliniskt övergripande intryck av förändring]).

Både SETTLE- och 016/018-studierna visade på safinamids signifikanta överlägsenhet jämfört med placebo vid måldoserna 50 och 100 mg/dag för de primära samt valda sekundära effektvariablerna, sammandrag i tabellen nedan. Effekten på on tid förblev den samma vid slutet av den 24-månaders dubbelblinda behandlingsperioden för båda safinamiddoserna i jämförelse med placebo.

Studie	016 (24 veckor)			016/018 (2 år)			27919 (SETTLE) (24 veckor)	
	Placebo	Safinamid		Placebo	Safinamid		Placebo	Safinamid 50-100 (d)
		50	100		50	100		
Dos (mg/dag) (a)	222	223	224	222	223	224	275	274
Ålder (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)
Parkinsons sjukdoms duration (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” utan besvärande dyskinesi (h) (c)								
Baslinje (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)
Ändring 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 skillnad 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-värde		0,005 4	0,000 2		0,011 0	0,00 28		<0,0001
”Off-tid” (h) (c)								
Baslinje (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)
Ändring LSM (SE)	-0,8 (0,20)	-1,4 (0,20)	-1,5 (0,20)	-1,0 (0,20)	-1,5 (0,19)	-1,6 (0,1 9)	-0,5 (0,10)	-1,5 (0,10)
LS skillnad vs placebo		-0,6	-0,7		-0,5	-0,6		-1,0
95 % CI		[-0,9, -0,3]	[-1,0, -0,4]		[-0,8, -0,2]	[- 0,9, -0,3]		[-1,3, -0,7]
p-värde		0,000 2	<0,00 01		0,002 8	0,00 03		<0,0001
UPDRS III (c)								
Baslinje (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)
Ändring LSM (SE)	-4,5 (0,83)	-6,1 (0,82)	-6,8 (0,82)	-4,4 (0,85)	-5,6 (0,84)	-6,5 (0,8 4)	-2,6 (0,34)	-3,5 (0,34)
LS skillnad 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-värde		0,020 7	0,001 0		0,093 9	0,00 47		0,0514
UPDRS II (c)								
Baslinje (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)
Ändring LSM (SE)	-1,2 (0,4)	-1,9	-2,3	-1,4	-2,0	-2,5	-0,8	-1,2

Studie	016 (24 veckor)			016/018 (2 år)			27919 (SETTLE) (24 veckor)	
	Placebo	Safinamid		Placebo	Safinamid		Placebo	Safinamid
		50	100		50	100		50-100 (d)
Dos (mg/dag) (a)		(0,4)	(0,4)	(0,3)	(0,3)	(0,3)	(0,2)	(0,2)
LS skillnad 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-värde		0,036 7	0,000 7		0,067 6	0,00 10		0,0564
Svaranalyser (post-hoc) (e) n(%)								
”On-tid” ökning ≥60 minuter	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-värde		0,023 3	0,012 2		0,030 8	0,148 1		0,0013
≥60 minuters ökning “On-tid” och minskning av “Off-tid” och ≥ 30 % förbättring 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-värde		0,021 6	0,006 1		0,067 1	0,082 7		0,0017
CGI-C: patienter som var mycket/väldigt mycket bättre	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-värde (f)		0,001 7	0,000 2		0,096 2	0,057 5		<0,0001
(a) Daglig måldos, (b) Genomsnitt (SD), (c) analyspopulation (mITT); MMRM-modell för ändring från baslinje till slutpunkt inkluderar behandling, region och besök som fasta effekter samt baslinjevärde kovariat; (d) måldos 100 mg/dag, (e) analyspopulation (mITT); data presenteras som antal (procentandel) patienter i varje grupp som uppfyller svarardefinitionen; (f) chi-tvåfördelningstest med oddsfördelningen för behandlingsgrupperna jämfört med placebo och användning av en logistisk regressionsmodell, med fasta effekter för behandling och land. SE Standardfel, SD Standarddeviation, LSM minsta kvadratgenomsnitt, LS skillnad. minsta kvadratskillnad vs placebo mITT population: Studie 016/018 - placebo (n = 212), safinamid 50 mg/dag (n = 217) och 100 mg/dag (n = 216) och SETTLE - placebo (n = 270), safinamid 50-100 mg/dag (n = 273).								

Pediatrisk population

De farmakodynamiska effekterna av safinamid har inte undersökts för barn och ungdomar.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Safinamid har snabb absorption efter enstaka och multipel oral dosering, varvid T_{max} nås i tidsintervallet 1,8–2,8 h efter dosering under fastande förhållanden. Den absoluta biotillgängligheten är hög (95 %), vilket visar att safinamid är nästan helt absorberad efter oral administrering och first-pass-metabolism är försumbar. Den höga absorptionen klassificerar safinamid som en substans med hög permeabilitet.

Distribution

Distributionsvolymen (V_{ss}) är cirka 165 l, vilket är 2,5 gånger av kroppsvolymen och tyder på extensiv extravaskulär distribution av safinamid. Total clearance fastställdes till 4,6 l/h, vilket klassificerar safinamid som en substans med låg clearance. Safinamids plasmaproteinbindning är 88-90 %.

Metabolism

Hos människor elimineras safinamid nästan uteslutande via metabolism (urinutsöndringen av oförändrat safinamid var <10 %) som huvudsakligen sker genom högkapacitetsamidaser som inte ännu har karakteriserats. *In vitro*-experiment visade att hämning av amidaser i humana hepatocyter ledde till fullständig suppression av NW-1153-formationen. Amidaser i blod, plasma, serum, simulerad magvätska och simulerad tarmvätska samt human t karboxylesteras hCE-1 och hCE-2 ligger inte bakom metaboliseringen av safinamid till NW-1153. Amidasen FAAH kunde dock bara katalysera bildningen av NW-1153 i låga tal. Det är därför sannolikt andra amidaser som är inblandade i ombildningen till NW-1153. Safinamids metabolism är inte beroende av enzymer baserade på cytokrom P450 (CYP).

Clearance av metabolitstrukturer avslöjade tre metabola vägar för safinamid. Den huvudsakliga vägen inbegriper hydrolytisk oxidering av amid-delen som leder till den primära metaboliten "safinamid-syra" (NW-1153). En annan väg inbegriper oxidativ klyvning av det eterbindningsformande "O-debensylerat safinamid" (NW-1199). Slutligen bildas den "N-dealkylerade syran" (NW-1689) genom oxidativ klyvning av aminbindningen av antingen safinamid (minor) eller den primära safinamid-syrametaboliten (NW-1153) (major). Den "N-dealkylerade syran" (NW-1689) genomgår konjugation med glukuronsyra och producerar dess acylglukuronid. Ingen av dessa metaboliter är farmakologiskt aktiv.

Safinamid verkar inte signifikant inducera eller hämma enzymer i kliniskt relevanta systemiska koncentrationer. *In vitro*-metabolismstudier har visat att det inte finns någon meningsfull induktion eller hämning av enzymer baserade på cytokrom P450, CYP2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 och 3A3/5 i koncentrationer som är relevanta (C_{max} av fritt safinamid 0,4 μ M vid 100 mg/dag) hos människor. Särskilda läkemedelsinteraktionsstudier utförda med ketokonazol, L-dopa och CYP1A2- och CYP3A4-substrat (koffein och midazolam), visade inga kliniskt signifikanta effekter på farmakokinetiken hos safinamid, eller L-dopa, koffein och midazolam.

En massbalansstudie visade att plasma- AUC_{0-24h} för det oförändrade ^{14}C -safinamid stod för ungefär 30 % av det totala radioaktivitets- AUC_{0-24h} , vilket tyder på en extensiv metabolism.

Transportörer

Preliminära *in vitro*-studier har visat att safinamid inte är ett substrat för transportörerna P-gp, BCRP, OAT1B1, OAT1B3, OATP1A2 eller OAT2P1. Metaboliten NW-1153 är inte ett substrat för OCT2, eller OAT1, men den är ett substrat för OAT3. Denna interaktion har en potential för att minska clearance för NW-1153 och öka dess exponering. Den systemiska exponeringen för NW-1153 är dock låg (1/10 av modersubstansen safinamid), och eftersom den metaboliseras till sekundära och tertiära metaboliter saknar den sannolikt all klinisk relevans.

Safinamid hämmar tillfälligt BCRP i tunntarmen (se avsnitt 4.5). Vid koncentrationer på 50 μ M hämmade safinamid OATP1A2 och OATP2P1. De relevanta plasmakoncentrationerna av safinamid är väsentligt lägre, så en kliniskt relevant interaktion med samtidigt administrerade substrat av dessa

transportörer är därför osannolik. NW-1153 är inte en hämmare av OCT2, MATE1, eller MATE2-K i koncentrationer på upp till 5µM.

Linjäritet/icke-linjäritet

Farmakokinetiken för safinamid är linjär efter enstaka och upprepade doser och den är tidsberoende.

Eliminering

Safinamid genomgår nästan fullständig metabol transformation (<10 % av den administrerade dosen fanns vara oförändrad i urin). Substansrelaterad radioaktivitet utsöndrades till största delen i urin (76 %) och endast i låg utsträckning i fekalier (1,5 %) efter 192 timmar. Den slutliga elimineringshalveringstiden för total radioaktivitet var cirka 80h.

Safinamids elimineringshalveringstid är 20-30 timmar. Steady- state uppnås inom en vecka.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Safinamid-exponering hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion ökade marginellt (30 % i AUC), medan exponeringen hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion ökade med cirka 80 % (se avsnitt 4.2).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Måttlig eller allvarlig nedsättning av njurfunktionen förändrade inte exponeringen för safinamid jämfört med friska patienter (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Näthinneförtvining observerades hos råttor efter upprepad dosering med safinamid, vilket ledde till systemisk exponering som var lägre än den förväntade systemiska exponeringen hos patienter som gavs den maximala terapeutiska dosen. Ingen näthinneförtvining observerades hos apor, trots högre systemisk exponering än hos råttor eller hos patienter vid den maximala dosen hos människa.

Långtidsstudier av djur har visat konvulsioner (1,6 till 12,8 gånger den kliniska exponeringen hos människa, baserat på plasma-AUC). Leverförstoring och fettförändringar har endast observerats i lever hos gnagare vid exponeringar liknande människor. Fosfolipidos observerades huvudsakligen i lungorna hos gnagare (vid exponeringar liknande människor) och hos apor (i exponeringar som var 12 gånger större än hos människor).

Safinamid uppvisade ingen genotoxisk potential i in vivo- och i flera in vitro-system som använde bakterier eller däggdjursceller.

Resultaten från karcinogenicitetsstudier av möss och råttor visade inga evidens för tumörbildande potential relaterad till safinamid vid systemiska exponeringar upp till mellan 2,3 respektive 4,0 gånger den förväntade systemiska exponeringen hos patienter som ges maximal terapeutisk dos.

Fertilitetsstudier av honråttor visade minskat antal implantationer och gulkroppar vid exponering överskridande 3 gånger den förväntade exponeringen hos människa. Hanråttor visade lindrigt onormal morfologi och minskad hastighet hos sädesceller vid exponeringar över 1,4 gånger den förväntade exponeringen hos människa. Fertiliteten hos hanråttor påverkades inte.

I studier av embryo- och fosterutveckling hos råttor och kaniner inducerades missbildningar vid safinamidexponeringar som var 2 respektive 3 gånger högre än den förväntade exponeringen hos människa. Kombinationen av safinamid med levodopa/karbidopa ledde till tilläggseffekter i studierna av embryo- och fosterutveckling, med en högre incidens av skelettmissbildningar hos foster än vad som observerats med endera behandlingen enbart.

I en studie av pre- och postnatal utveckling hos råttor observerades ungdödlighet, frånvaro av mjölk i magen och neonatal levertoxicitet vid dosnivåer liknande den förväntade kliniska exponeringen. Toxiska effekter på levern och åtföljande symtom som gul-/orangevärgning av skinn och skalle på djurungar som exponeras för safinamid under digivning medieras huvudsakligen via exponering in utero, medan direkt exponering via modersmjölken hade en endast lindrig påverkan.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettens kärna

Mikrokristallin cellulosa
Krosprovidon typ A
Magnesiumstearat
Kiseldioxid, kolloidal vattenfri

Filmdragering

Hypromellos
Polyetylen glykol 6000
Titandioxid (E171)
Järnoxid röd (E172)
Kaliumaluminiumsilikat (E555)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PVDC/Aluminiumblister i förpackning om 14, 28, 30, 90 och 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Zambon S.p.A.
Via Lillo del Duca 10
20091 Bresso (MI) - Italien
tfn: +39 02 665241
fax: +39 02 66501492

e-post: info.zambonspa@zambongroup.com

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Xadago 50 mg filmdragerade 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 filmdragerade 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. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 24 februari 2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 2
D-73614 Schorndorf
Tyskland

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringsystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG – filmdragerade tabletter

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Xadago 50 mg filmdragerade tabletter
safinamid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller safinamidmetansulfonat motsvarande 50 mg safinamid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

14 filmdragerade tabletter.
28 filmdragerade tabletter.
30 filmdragerade tabletter.
90 filmdragerade tabletter.
100 filmdragerade tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Tas via munnen.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

xadago 50 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xadago 50 mg tabletter
safinamid

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Zambon S.p.A.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG – filmdragerade tabletter****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Xadago 100 mg filmdragerade tabletter
safinamid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller safinamidmetansulfonat motsvarande 100 mg safinamid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

14 filmdragerade tabletter.
28 filmdragerade tabletter.
30 filmdragerade tabletter.
90 filmdragerade tabletter.
100 filmdragerade tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Tas via munnen.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

xadago 100 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xadago 100 mg tabletter
safinamid

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Zambon S.p.A.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Xadago 50 mg filmdragerade tabletter
Xadago 100 mg filmdragerade tabletter
Safinamid

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Xadago är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Xadago
3. Hur du tar Xadago
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Xadago ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Xadago är och vad det används för

Xadago är ett läkemedel som innehåller den aktiva substansen safinamid. Det verkar genom att öka nivån av en substans som kallas dopamin i hjärnan som medverkar i rörelsekontrollen och som finns i mindre mängder i hjärnan hos patienter med Parkinsons sjukdom. Xadago används för att behandla Parkinsons sjukdom hos vuxna.

Hos patienter med medel till sent stadium av sjukdomen och som har ”on” perioder där de kan röra sig och ”off” perioder där de har svårigheter att röra på sig används Xadago som tillägg till en stabil dos av läkemedlet levodopa enbart eller i kombination med andra läkemedel mot Parkinsons sjukdom.

2. Vad du behöver veta innan du tar Xadago

Ta inte Xadago

- Om du är allergisk mot safinamid eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- Om du tar något av följande läkemedel:
 - Monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) som selegilin, rasagilin, moklobemid, fenelzin, isokarboxazid, tranylcypromin (t.ex. för behandling av Parkinsons sjukdom eller depression, eller använd för någon annan sjukdom).
 - Petidin (ett starkt smärtstillande medel). Du måste vänta minst 7 dagar efter att du avslutat behandlingen med Xadago innan du startar behandling med MAO-hämmare eller petidin.
- Om du har fått veta att du har en allvarlig leversjukdom.
- Om du har en ögonsjukdom som kan göra att du riskerar potentiell skada på din näthinna (den ljuskänsliga hinnan längst bak i ögat), t.ex. albinism (brist på pigment i huden och ögonen), näthinneförtvining (cellförlust från det ljuskänsliga skiktet vid ögats baksida), eller uveit (en

inflammation inne i ögat, ärftlig näthinnesjukdom (ärftliga ögonsjukdomar), eller allvarlig progressiv diabetisk näthinnesjukdom (progressiv synförlust orsakad av diabetes).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du tar Xadago

- Om läkaren har berättat för dig att du har lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion.
- Patienter och vårdare ska göras uppmärksamma på att vissa tvångsmässiga beteenden såsom tvångsföreställningar, tvångstankar, sjukligt spelberoende, ökad sexuell lust, hypersexualitet, impulsivt beteende och tvångsmässigt spenderande eller köpande har rapporterats med andra läkemedel mot Parkinsons sjukdom.
- Okontrollerbara ryckiga rörelser kan förekomma eller bli värre då Xadago används tillsammans med levodopa.

Barn och ungdomar

Xadago rekommenderas inte för barn och ungdomar under 18 år eftersom det inte finns några uppgifter om effekt och säkerhet i denna population.

Andra läkemedel och Xadago

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Rådfråga läkare innan du tar något av följande läkemedel tillsammans med Xadago:

- Andra monoaminoxidas (MAO)- hämmare (inklusive receptfria läkemedel och naturliga medel) (se avsnitt "Ta inte Xadago").
- Petidin (se avsnitt "Ta inte Xadago").
- Förkylnings- eller hostmediciner som innehåller dextrometorfan, efedrin eller pseudoefedrin.
- Läkemedel som kallas selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och vanligen används för att behandla ångeststörningar och vissa personlighetsstörningar (t.e.x. fluoxetin eller fluvoxamin).
- Läkemedel som kallas serotonin–noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) som används i behandlingen av svår depression och andra humörstörningar såsom venlafaxin.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Graviditet

Det finns inga data från användningen av Xadago hos gravida kvinnor men djurstudier tyder på skadliga effekter på fostret efter administrering under graviditeten. Av denna orsak ska Xadago inte användas under graviditeten eller av fertila kvinnor utan effektiv preventivmetod.

Amning

Xadago utsöndras troligtvis i bröstmjölken. Då biverkningar har observerats hos råttungar kan inte en risk för det ammade barnet uteslutas. Xadago ska inte användas under amningen.

Körförmåga och användning av maskiner

Xadago har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Du bör dock vara försiktig med att använda farliga maskiner eller köra tills du är rimligt säker på att Xadago inte påverkar dig på något sätt.

Rådfråga läkare innan du framför fordon eller använder maskiner.

3. Hur du tar Xadago

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare om du är osäker.

Rekommenderad startdos av Xadago är en 50 mg tablett som kan ökas till en 100 mg tablett, tagen en gång om dagen oralt med vatten. Xadago kan tas med eller utan mat.

Om du lider av måttligt nedsatt leverfunktion, ska du inte ta mer än 50 mg per dag; din läkare kommer att ge dig råd om detta gäller dig.

Om du har tagit för stor mängd av Xadago

Om du har tagit för många Xadago-tabletter kan du utveckla förhöjt blodtryck, ångest, förvirring, glömska, sömnhet, yrsel, känna dig illamående eller få kräkningar eller utveckla ofrivilliga ryckiga rörelser. Kontakta omedelbart läkare och ta med dig förpackningen med Xadago.

Om du har glömt att ta Xadago

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Ta inte den glömda dosen och ta nästa dos samma tid som du normalt tar den.

Om du slutar att ta Xadago

Sluta inte ta Xadago utan att först tala med läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotek.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Följande biverkningar har rapporterats hos patienter i ett medel till sent stadium av Parkinsons sjukdom (patienter som tog safinamid som tilläggsterapi till levodopa enbart eller i kombination med andra läkemedel mot Parkinsons sjukdom):

Vanliga (kan drabba upp till 1 av 10 personer): sömnlöshet, svårigheter att utföra frivilliga rörelser, sömnhet, yrsel, huvudvärk, förvärrad Parkinsons sjukdom, grumling av ögats lins, blodtrycket faller när man reser sig upp till stående läge, illamående, falltendens.

Mindre vanliga (kan drabba upp till 1 av 100 personer): urininfektion, hudcancer, låg järnhalt i ditt blod, lågt antal vita blodkroppar, onormala röda blodkroppar, minskad aptit, höga blodfetter, ökad aptit, högt blodsocker, se saker som inte finns där, nedstämdhet, onormala drömmar, rädsla och oro, förvirringstillstånd, humörsvängningar, ökat sexintresse, onormala tankar och upplevelser, rastlöshet, sömnrubbing, domning, ostadighet, känsselförlust, ihållande onormal muskelsammandragning, huvudobehag, talsvårigheter, svimning, nedsatt minnesförmåga, dimsyn, synfältsbortfall, dubbelseende, ljuskänslighet, sjukdomar i det ljuskänsliga skiktet på ögats baksida, ögonrodnad, ökat tryck i ögat, känsla av att rummet snurrar, känsla av att hjärtat slår, snabb hjärtrytm, oregelbunden hjärtrytm, långsam hjärtrytm, högt blodtryck, lågt blodtryck, vener som blir stora och vridna, hosta, andnöd, rinnsnuva, förstoppning, sura uppstötningar, kräkning, muntorrhet, diarré, buksmärta, magkatarr, gaser, känsla av uppblåsthet, dreglande, sår i munnen, svettningar, generaliserad klåda, känslighet för ljus, hudrodnad, ryggsmärta, ledvärk, kramp, stelhet, smärta i ben eller armar, muskelsvaghet, tyngdkänsla, ökad urinering nattetid, smärta vid urinering, svårighet att ha sex hos män, trötthet, svaghetskänsla, ostadig gång, fotsvullnad, smärta, värmekänsla, lägre vikt, högre vikt, onormala blodtester, högt blodfettvärde, ökat blodsocker, onormalt EKG, onormalt leverfunktionstest, onormalt urintest, minskat blodtryck, ökat blodtryck, onormalt ögontest, fraktur i foten.

Sällsynta (kan drabba upp till 1 av 1 000 personer): lunginflammation, hudinfektion, halsont, näsallergi, tandinfektion, virusinfektion, hudförändringar/hudväxter som inte är cancer, onormala vita blodkroppar, allvarlig viktminskning och svaghet, ökat kalium i blodet, okontrollerbara begär, grumlat medvetande, förvirring, felaktig uppfattning av bilder, minskat sexintresse, tankar man inte kan bli av med, känsla av att någon är ute efter dig, tidig sädesuttömning, okontrollerbart behov av att sova, rädsla för sociala situationer, självmordstankar, klumpighet, lätt distraherad, förlust av smaksinne, svaga/långsamma reflexer, strålade smärta i benen, konstant behov av att röra på benen, sömnhet, ögonstörningar, progressiv nedsättning av synen på grund av diabetes, ökat tårflöde, nattblindhet, vindögdhed, hjärtattack, sammandragning/förträngning av blodkärl, allvarligt högt blodtryck,

sammandragning av bröstkorgen, svårigheter att tala, svårigheter att/ont att svälja, peptiskt sår, kväljningar, magblödning, gulsot, håravfall, blåsor, hudallergi, hudsjukdomar, blåmärken, fjällande hud, nattevettningar, hudsmärta, missfärgning av huden, psoriasis, flagnande hud, inflammation i ryggleder på grund av autoimmun sjukdom, smärta i sidorna, svullnad av leder, muskuloskeletal smärta, muskelsmärta, nacksmärta, ledvärk, cysta i leden, okontrollerbart behov av att urinera, ökad urinering, varceller i urinen, urintvekan, prostataproblem, bröstsmärta, minskad läkemedelseffekt, läkemedelsintolerans, köldkänsla, allmän sjukdomskänsla, feber, torrhet i hud, ögon och mun, onormala blodtester, blåsljud i hjärtat, onormala hjärttester, blåmärke/svullnad efter skada, blockering av blodkärl på grund av fett, huvudskada, munskada, skelettskada, spelberoende.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotek. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Xadago ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blister efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur kan kasta läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är safinamid. Varje tablett innehåller 50 mg eller 100 mg safinamid (som metansulfonat).
- Övriga innehållsämnen är:
 - Tablettens kärna: mikrokristallin cellulosa, krospovidon typ A, magnesiumstearat, kolloidal vattenfri kiseldioxid.
 - Tablettens dragering: hypromellos, polyetylenglykol 6000, titandioxid (E171), järnoxid (E172), kaliumaluminiumsilikat (E555).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Xadago 50 mg är orange- till kopparfärgade, runda, bikonkava filmdragerade tabletter med en diameter på 7 mm med metallglänsande yta och prägling med styrkan ”50” på en sida av tablett.

Xadago 100 mg är orange- till kopparfärgade, runda, bikonkava filmdragerade tabletter med en diameter på 9 mm med metallglänsande yta och prägling med styrkan ”100” på en sida av tablett.

Xadago levereras i blisterförpackningar som innehåller 14, 28, 30, 90 eller 100 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Italien
Tfn: +39 02665241
Fax: +39 02 66501492
e-post: info.zambonspa@zambongroup.com

Tillverkare

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

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**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/Česká republika/Eesti/Ελλάδα/
Hrvatska/Ísland/Κύπρος/Latvija/
Lietuva/Magyarország/Malta/Polska/
România/Slovenija/Slovenská republika**
Zambon S.p.A.
Тел./Tel/Τηλ/Σίμι: + 39 02665241

Ireland/United Kingdom
Profile Pharma Limited
Tel: + 44 (0) 800 0288 942

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

Danmark/Norge/Suomi/Finland/Sverige
Nigaard Pharma AS
Tlf/Puh/Tel: + 47 815 300 30

Nederland
Zambon Nederland B.V.
Tel: + 31 (0)33 450 4370

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

Denna bipacksedel ändrades senast <{månad ÅÅÅÅ}>.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<http://www.ema.europa.eu/>.