

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xadago 50 mg filmomhulde tabletten
Xadago 100 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Xadago 50 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat safinamide-methaansulfonaat equivalent aan 50 mg safinamide.

Xadago 100 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat safinamide-methaansulfonaat equivalent aan 100 mg safinamide.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet)

Xadago 50 mg filmomhulde tabletten

Oranje tot koperkleurige, ronde, dubbelholle, filmomhulde tablet van 7 mm doorsnee met metaalglans, gemerkt met de sterkte “50” aan één kant van het tablet.

Xadago 100 mg filmomhulde tabletten

Oranje tot koperkleurige, ronde, dubbelholle, filmomhulde tablet van 9 mm doorsnee met metaalglans, gemerkt met de sterkte “100” aan één kant van het tablet.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Xadago is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met idiopathische ziekte van Parkinson (PD) als toevoeging aan een stabiele dosis levodopa (L-dopa) alleen of in combinatie met andere geneesmiddelen voor de ziekte van Parkinson bij patiënten die fluctueren tussen het midden- en late stadium.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

De behandeling met safinamide dient met 50 mg per dag begonnen te worden. Deze dagelijkse dosis kan verhoogd worden tot 100 mg per dag op grond van de individuele klinische behoefte.

Als er een dosis wordt gemist, moet de volgende dosis de volgende dag op de gebruikelijke tijd ingenomen worden.

Ouderen

Voor oudere patiënten hoeft de dosis niet te worden aangepast.

De ervaring met gebruik van safinamide bij patiënten ouder dan 75 jaar is beperkt.

Verminderde leverfunctie

Het gebruik van safinamide is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.3). De dosis hoeft niet te worden aangepast bij patiënten met een licht verminderde leverfunctie. De lagere dosis van 50 mg per dag wordt aanbevolen bij patiënten met een matig verminderde leverfunctie. Als de leverfunctie van de patiënt van matig naar ernstig afneemt, moet met safinamide gestopt worden (zie rubriek 4.4).

Verminderde nierfunctie

De dosis hoeft niet te worden aangepast voor patiënten bij wie de nierfunctie is verminderd.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van safinamide bij kinderen en jongeren onder de 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik

Safinamide moet met water ingenomen worden

Safinamide kan met of zonder voedsel ingenomen worden

4.3. Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Gelijktijdige behandeling met andere monoamine-oxidaseremmers (MAO-remmers) (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Gelijktijdige behandeling met pethidine (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Gebruik door patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.2).

Gebruik door patiënten met albinisme, retinadegeneratie, uveïtis, erfelijke retinopathie of ernstige progressieve diabetische retinopathie (zie rubriek 4.4 en 5.3).

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemene waarschuwing

In het algemeen mag safinamide gebruikt worden met selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's), in de laagste werkzame dosis waarbij men bedacht moet zijn op serotonerge symptomen. Met name moet gelijktijdig gebruik van safinamide en fluoxetine of fluvoxamine vermeden worden. Wanneer gelijktijdige behandeling noodzakelijk is, moeten deze geneesmiddelen in lage doses worden toegediend (zie rubriek 4.5). Voor aanvang van de behandeling met safinamide dient er een uitwasperiode in acht genomen te worden die overeenkomt met 5 halfwaardetijden van de eerder gebruikte SSRI.

Er moeten ten minste 7 dagen zitten tussen het einde van de behandeling met safinamide en het begin van de behandeling met MAO-remmers of pethidine (zie rubriek 4.3 en 4.5).

Als safinamide tegelijkertijd wordt toegediend met producten die BCRP-substraten zijn, lees dan de samenvatting van de productkenmerken voor dat specifieke geneesmiddel.

Verminderde leverfunctie

De nodige voorzichtigheid moet betracht worden bij aanvang van de behandeling met safinamide bij patiënten met een matig verminderde leverfunctie. Als de leverfunctie van de patiënt van matig naar ernstig afneemt, moet de behandeling met safinamide stopgezet worden (zie rubriek 4.2, 4.3 en 5.2).

Kans op retinadegeneratie bij patiënten met een voorgeschiedenis van netvliesandoening

Safinamide mag niet toegediend worden aan patiënten met een oftalmologische voorgeschiedenis waardoor ze een verhoogd risico zouden hebben op mogelijke gevolgen voor de retina (bv. familiale

voorgeschiedenis van erfelijke netvliesandoening of voorgeschiedenis van uveïtis), zie rubriek 4.3 en 5.3.

Impulscontrolestoornissen

Impulscontrolestoornissen kunnen optreden bij patiënten die behandeld worden met dopamine-agonisten en/of dopaminergica. Ook zijn er enkele meldingen gedaan van impulscontrolestoornissen bij andere MAO-remmers. De behandeling met safinamide is niet in verband gebracht met een stijging van het aantal gevallen van impulscontrolestoornissen.

Patiënten en verzorgers dienen goed op de hoogte te zijn van de gedragssymptomen van impulscontrolestoornissen die werden vastgesteld bij patiënten die met MAO-remmers behandeld werden, zoals gevallen van dwanghandelingen, obsessieve gedachten, pathologisch gokken, verhoogd libido, hyperseksualiteit, impulsief gedrag en compulsief geld uitgeven of koopgedrag.

Dopaminerge bijwerkingen

Wanneer safinamide als adjuvans voor levodopa gebruikt wordt, kan dit de bijwerkingen van levodopa versterken, en reeds bestaande dyskinesie kan verergeren, waardoor de dosis levodopa verminderd moet worden. Dit effect werd niet waargenomen als safinamide gebruikt werd als toevoeging aan dopamine-agonisten bij patiënten met PD in een vroeg stadium.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

In vivo en *in vitro* farmacodynamische interacties tussen geneesmiddelen

MAO-remmers en pethidine

Safinamide mag niet samen met andere MAO-remmers (zoals moclobemide) toegediend worden, want er bestaat risico op niet-selectieve MAO-remming die kan leiden tot een hypertensieve crisis (zie rubriek 4.3).

Er zijn ernstige bijwerkingen gemeld bij gelijktijdig gebruik met pethidine en MAO-remmers. Aangezien dit een klasse-effect kan zijn, is gelijktijdige toediening van safinamide en pethidine gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Er zijn interacties tussen geneesmiddelen gemeld door gelijktijdig gebruik van MAO-remmers en sympathicomimetische geneesmiddelen. Gezien de MAO-remmende werking van safinamide dient de nodige voorzichtigheid betracht te worden bij gelijktijdige toediening van safinamide en sympathicomimetica, die bijvoorbeeld aanwezig zijn in nasale en orale decongestiva of in geneesmiddelen tegen verkoudheid die efedrine of pseudo-efedrine bevatten (zie rubriek 4.4).

Dextromethorfan

Er zijn interacties tussen geneesmiddelen gemeld door gelijktijdig gebruik van dextromethorfan en niet-selectieve MAO-remmers. Gezien de MAO-remmende werking van safinamide wordt gelijktijdige toediening van safinamide en dextromethorfan niet aanbevolen. Wanneer gelijktijdige behandeling toch noodzakelijk is, dient dit met de nodige voorzichtigheid te geschieden (zie rubriek 4.4).

Antidepressiva

Gelijktijdig gebruik van safinamide met fluoxetine of fluvoxamine moet vermeden worden (zie rubriek 4.4); deze voorzorgsmaatregel is gebaseerd op ernstige bijwerkingen (bv. serotoninesyndroom), die - weliswaar zelden - zijn opgetreden bij gebruik van SSRI's en dextromethorfan met MAO-remmers. Wanneer gelijktijdig gebruik noodzakelijk is, moeten deze geneesmiddelen in de laagst werkzame dosis gebruikt worden. Voor aanvang van de behandeling met safinamide dient er een uitwasperiode in acht genomen te worden die overeenkomt met 5 halfwaardetijden van de eerder gebruikte SSRI.

Er zijn ernstige bijwerkingen gemeld bij gelijktijdig gebruik van selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's), serotonine-noradrenaline-heropnameremmers (*serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI's), tricyclische/tetracyclische antidepressiva en MAO-remmers (zie rubriek 4.4). Gezien de selectieve en reversibele MAO-B-remmende werking van safinamide mogen antidepressiva wel toegediend worden, maar alleen in de laagst noodzakelijke doses.

In vivo en in vitro farmacokinetische interacties tussen geneesmiddelen

In vitro kan Safinamide tijdelijk BCRP afremmen. In geneesmiddelinteractiestudies bij mensen heeft men een zwakke interactie waargenomen met rosuvastatine (tussen 1,25- en 2,00-voudige AUC-verhoging). Met diclofenac heeft men echter geen significante interactie gevonden. Bewaking van patiënten is aanbevolen wanneer safinamide wordt ingenomen met geneesmiddelen die BCRP-substraten zijn (bv. rosuvastatine, pitavastatine, pravastatine, ciprofloxacine, methotrexaat, topotecan, diclofenac of glibenclamide). Zie de specifieke samenvattingen van de productkenmerken om te bepalen of de dosis moet worden aangepast.

Safinamide wordt bijna uitsluitend via het metabolisme geëlimineerd, grotendeels door amidasen met een hoge capaciteit die nog niet gekarakteriseerd zijn. Safinamide wordt hoofdzakelijk uitgescheiden in de urine. In humane levermicrosomen (HLM) blijkt de N-dealkyleringsstap door CYP3A4 gekatalyseerd te worden, want de klaring van safinamide in HLM werd door ketoconazol geremd met 90%.

Safinamide remt OCT1 *in vitro* bij klinisch relevante concentraties in de poortader. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer safinamide gelijktijdig wordt gebruikt met geneesmiddelen die substraten zijn van OCT1 en een T_{max} hebben die vergelijkbaar is met safinamide (2 uur) (bijv.: metformine, aciclovir, ganciclovir) aangezien als gevolg de blootstelling aan deze substraten verhoogd kan zijn.

De metaboliet NW-1153 is een substraat voor OAT3 in klinisch relevante concentraties. Geneesmiddelen die remmers van OAT3 zijn en gelijktijdig worden toegediend met safinamide, kunnen de klaring van NW-1153 verminderen, d.w.z. en zo de systemische blootstelling ervan verhogen. De systemische blootstelling van NW-1153 is laag (1/10 van de moederstof safinamide). Deze mogelijke verhoging is hoogst waarschijnlijk niet van klinisch belang, daar NW-1153, het eerste product in de metabole route, verder wordt omgezet in secundaire en tertiaire metabolieten.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Safinamide mag alleen aan vruchtbare vrouwen gegeven worden als zij afdoende contraceptie toepassen.

Zwangerschap

Er zijn geen of beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van safinamide bij zwangere vrouwen. Uit dierstudies is reproductieve toxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Xadago is niet aanbevolen tijdens zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie gebruiken.

Borstvoeding

Uit de beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren is uitscheiding van safinamide in melk gebleken (zie voor details rubriek 5.3). Risico voor de zuigeling kan niet worden uitgesloten. Xadago mag niet gebruikt worden tijdens de borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Uit dierstudies blijkt dat behandeling met safinamide gepaard gaat met bijwerkingen op de werking van de geslachtsorganen van vrouwtjesratten en in de kwaliteit van het sperma. De vruchtbaarheid van de mannetjesratten wordt niet aangetast (zie rubriek 5.3).

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

Tijdens de behandeling met safinamide kunnen slaperigheid en duizeligheid optreden. Daarom moeten patiënten worden gewaarschuwd dat ze geen riskante machines gebruiken, waaronder motorrijtuigen, tot ze er redelijk zeker van zijn dat safinamide geen negatieve invloed op hen heeft.

4.8. Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Dyskinesie was de meest voorkomende bijwerking die werd gemeld bij safinamide-patiënten wanneer het werd gebruikt in combinatie met L-dopa alleen of in combinatie met andere behandelingen voor de ziekte van Parkinson.

Bekend is dat met het gelijktijdige gebruik van SSRI's, SNRI's, tricyclische/tetracyclische antidepressiva en MAO-remmers, ernstige bijwerkingen optreden zoals hypertensieve crisis (hoge bloeddruk, collaps), maligne antipsychoticasyndroom (verwardheid, zweten, spierstijfheid, hyperthermie, CPK-verhoging), serotoninesyndroom (verwardheid, hypertensie, spierstijfheid, hallucinaties) en hypotensie. Met MAO-remmers zijn er meldingen geweest van interacties tussen geneesmiddelen bij gelijktijdig gebruik van sympathicomimetica.

Impulscontrolestoornissen; pathologisch gokken, verhoogd libido, hyperseksualiteit, compulsief geld uitgeven of koopgedrag, eetbuien en compulsief eten kunnen optreden bij patiënten die worden behandeld met dopamine-agonisten en/of andere dopaminerge behandelingen.

Lijst in tabelvorm van bijwerkingen

Onderstaande tabel bevat alle bijwerkingen uit klinische onderzoeken waarin bijwerkingen als gerelateerd werden beschouwd.

De bijwerkingen zijn gerangschikt op frequentie aan de hand van de volgende conventies: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Zeervaa	Vaak	Soms	Zelden
Infecties en parasitaire aandoeningen			Urineweginfectie	Bronchopneumonie, furunkels, nasofaryngitis, pyoderma, rinitis, tandinfectie, virale infectie
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)			Basaalcelcarcinoom	Acrochordon, melanocytair naevus, seborroïsche keratose, huidpapilloma
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Anemie, leukopenie, afwijkingen in de rode bloedcellen	Eosinofilie, lymfopenie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Verminderde eetlust, hypertriglyceridemie, verhoogde eetlust, hypercholesterolemie, hyperglykemie	Cachexie, hyperkaliëmie
Psychische stoornissen		Slapeloosheid	Hallucinaties, depressie, abnormale dromen, angst, verwarde toestand, affectabiliteit, verhoogd libido, psychotische stoornis, rusteloosheid, slaapstoornis	Compulsies, delirium, desoriëntatie, illusies, impulsief gedrag, verlies van libido, obsessieve gedachten, paranoia, voortijdige ejaculatie, slaapaanvallen, sociale fobieën, suïcidale ideatie
Zenuwstelselaandoeningen		Dyskinesie, slaperigheid, duizeligheid, hoofdpijn, ziekte van Parkinson	Paresthesie, evenwichtsstoornis, hypo-esthesie, dystonie, ongemak in het hoofd, dysartrie, syncope, cognitieve stoornis	Abnormale coördinatie, aandachtsstoornis, dysgeusie, hyporeflexie, radicaire pijn, rusteloze benensyndroom, sedatie
Oogaandoeningen		Cataract	Wazig zicht, scotoom, diplopie, fotofobie, netvliesafwijking, conjunctivitis, glaucoom	Amblyopie, chromatopsie, diabetische retinopathie, erytropsie, oogbloeding, oogpijn, ooglidooedeem, hypermetropie, keratitis, verhoogde traanproductie, nachtblindheid, papiloedeem, presbyopie, strabisme

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden
Evenwichtsorganen ooraandoeningen			Vertigo	
Hartaandoeningen			Palpataties, tachycardie, sinusbradycardie, aritmie	Myocardinfarct
Bloedvataandoeningen		Orthostatische hypotensie	Hypertensie, hypotensie, spataderen	Arterieel spasme, arteriosclerose, hypertensieve crisis
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinuaandoeningen			Hoesten, dyspneu, rinorroe	Bronchospasme, dysfonie, orofaryngeale pijn, orofaryngeaal spasme
Maagdarmstelselaandoeningen		Misselijkheid	Verstopping, dyspepsie, braken, droge mond, diarree, buikpijn, gastritis, winderigheid, opgezetten buik, overmatige speekselafscheiding, gastro-oesofageale reflux, afteuze stomatitis	Maagzweer, kokhalzen, bloeding van het bovenste deel van het maag- darmkanaal
Lever- en galaandoeningen				Hyperbilirubinemie
Huid- en onderhuidaandoeningen			Hyperhidrosis, algemene pruritus, lichtgevoeligheidsreactie, erytheem	Alopecia, blaarvorming, contactdermatitis, dermatose, ecchymose, lichenoïde keratose, nachtelijk zweten, pijnlijke huid, pigmentatiestoornis, psoriasis, seborroïsche dermatitis
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			Rugpijn, artralgie, spierkrampen, spierstijfheid, pijn in de ledematen, spierzwakte, zwaartegevoel	Spondylitis ankylosans, pijn in de zij, gewrichtszwelling, musculoskeletale pijn, myalgie, nekpain, osteoartritis, synoviale cyste
Nier- en urine-wegaandoeningen			Nycturie, dysurie	Mictiedrang, polyurie, pyurie, urinaire hesitatie

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			Erectiele disfunctie	Goedaardige prostaathyperplasie, aandoeningen van de borsten, pijn in de borsten
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			Vermoeidheid, asthenie, loopstoornis, perifere oedeem, pijn, warmtegevoel	Verminderd medicatie-effect, intolerantie voor geneesmiddel, koud gevoel, malaise, pyrexie, xerose
Onderzoeken			Gewichtsverlies, gewichtstoename, verhoogd creatinefosfokinase bloedspiegel, verhoogde triglyceride bloedspiegel, verhoogde bloedglucose, verhoogd ureum bloedspiegel, verhoogde alkalische fosfatase bloedspiegel, verhoogd bicarbonaat bloedspiegel, verhoogde creatinine bloedspiegel, verlengd QT op elektrocardiogram, abnormale leverfunctietest, abnormale urineanalyse, verhoogde bloeddruk, verlaagde bloeddruk, abnormale oftalmologische diagnostische procedures	Verlaagd calcium in bloed, verlaagd kalium in bloed, verlaagd cholesterol in bloed, verhoogde lichaamstemperatuur, hartgeruis, abnormale hartbelastingtest, verlaagd hematocriet, verlaagde hemoglobine, verlaagde INR-waarde, verlaagd aantal lymfocyten, verlaagd aantal bloedplaatjes, verhoogd 'very low density'-lipoproteïne
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties		Vallen	Voetfractuur	Kneuzing, vetembolie, hoofdletsel, mondletsel, skeletaal letsel
Sociale omstandigheden				Gokken

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Dyskinesie trad op in een vroeg stadium van de behandeling, werd beoordeeld als 'ernstig', leidde tot stopzetting bij een zeer klein aantal patiënten (ongeveer 1,5%) en vereiste bij geen enkele patiënt dosisverlaging.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9. Overdosering

Bij één patiënt, die vermoedelijk een maand lang meer dan de voorgeschreven dagelijkse dosis van 100 mg gebruikt had, zijn symptomen van verwardheid, slaperigheid, vergeetachtigheid en verwijde pupillen gemeld. Deze symptomen verdwenen na stopzetting van het geneesmiddel, zonder restverschijnselen.

De verwachte patronen van voorvallen of symptomen na een opzettelijke of toevallige overdosis safinamide zouden de patronen zijn die verband houden met het farmacodynamisch profiel ervan: MAO-B-remming met werkingsafhankelijke remming van Na⁺-kanalen. De symptomen van een te hoge MAO-B-remming (toename van het dopaminegehalte) kunnen onder andere hypertensie, orthostatische hypotensie, hallucinaties, agitatie, misselijkheid, braken en dyskinesie zijn.

Er is geen antidotum tegen safinamide of specifieke behandeling bij een overdosis safinamide bekend. Bij een aanzienlijke overdosis moet de behandeling met safinamide stopgezet worden en moet er op klinische indicatie een ondersteunende behandeling toegediend worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anti-Parkinson-middelen, *monoamine oxidase-B remmers*, ATC-code: N04BD03.

Werkingsmechanisme

Safinamide werkt via zowel een dopaminerg als een niet-dopaminerg werkingsmechanisme. Safinamide is een uiterst selectieve en reversibele MAO-B-remmer, die tot een stijging van de extracellulaire gehalten van dopamine in het striatum leidt. Safinamide is geassocieerd met toestandafhankelijke blokkering van de potentiaalgevoelige natriumkanalen (Na⁺) en modulering van de gestimuleerde afgifte van glutamaat. In welke mate de niet-dopaminerge effecten bijdragen tot de algemene effecten, is niet vastgesteld.

Farmacodynamische effecten

Uit FK-populatiemodellen die ontwikkeld zijn uit studies naar de ziekte van Parkinson blijkt dat de farmacokinetische en farmacodynamische effecten van safinamide niet afhankelijk zijn van leeftijd, geslacht, gewicht, nierfunctie en blootstelling aan levodopa, hetgeen erop duidt dat dosisaanpassingen op grond van deze variabelen niet nodig zullen zijn.

Uit gepoolde analyses van gegevens over bijwerkingen uit placebogecontroleerde studies bij parkinsonpatiënten blijkt dat het gelijktijdig toedienen van safinamide en verschillende, vaak gebruikte geneesmiddelen in deze patiëntengroep (antihypertensiva, β -blokkers, cholesterolverlagende geneesmiddelen, non-sterodale anti-inflammatoire geneesmiddelen, protonpompremmers, antidepressiva enz.) geen verhoogd risico op bijwerkingen met zich meebrengt. De onderzoeken waren

niet gestratificeerd voor gelijktijdige medicatie, en er werden geen gerandomiseerde onderzoeken naar interacties uitgevoerd voor deze geneesmiddelen.

Klinische werkzaamheid

Onderzoeken bij patiënten met PD in het midden- tot late stadium

De werkzaamheid van safinamide als een toegevoegde behandeling bij patiënten met PD in een midden- tot laat stadium met motorische fluctuaties die op dat moment L-dopa alleen of in combinatie met andere medicijnen voor PD ontvingen, werd geëvalueerd in twee dubbelblinde, placebogecontroleerde studies: Studie SETTLE (Studie 27919; 50-100 mg/dag; 24 weken) en Studie 016/018 (50 en 100 mg/dag; 2-jarige dubbelblinde, placebogecontroleerde studie).

De primaire werkzaamheidsparameter was de verandering vanaf de baseline tot het eindpunt in 'ON-tijd zonder hinderlijke dyskinesie'.

Secundaire werkzaamheidsparameters waren onder andere OFF-time, UPDRS II en III (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale* – deel II en deel III), en CGI-C (*Clinical Global Impression of Change*).

Zowel de SETTLE-studie als Studie 016/018 wees een significante superioriteit uit van safinamide in vergelijking met placebo bij de beoogde doses van 50 en 100 mg/dag voor de primaire, en specifieke secundaire, werkzaamheidsvariabelen, zoals is samengevat in de onderstaande tabel. Het effect op de ON-tijd bleef aan het eind van de 24 maanden durende dubbelblinde behandelingsperiode voor beide doses safinamide gehandhaafd in vergelijking met placebo.

Studie	016 (24 weken)			016/018 (2 jaar)			27919 (SETTLE) (24 weken)	
	Placebo	Safinamide		Placebo	Safinamide		Placebo	Safina- mide 50-100 (d)
		50	100		50	100		
Gerandomiseerd	222	223	224	222	223	224	275	274
Leeftijd (jaren) (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)
Duur van PD (jaren) (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-tijd zonder hinderlijke dyskinesie (uren) (c)								
Baseline (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)
Verandering 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)
Vershil in LS 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-waarde		0,0054	0,0002		0,0110	0,0028		< 0,0001
OFF-tijd (uren) (c)								
Baseline (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)
Verandering LSM (SE)	-0,8 (0,20)	-1,4 (0,20)	-1,5 (0,20)	-1,0 (0,20)	-1,5 (0,19)	-1,6 (0,19)	-0,5 (0,10)	-1,5 (0,10)
Vershil in LS 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]

Studie	016 (24 weken)			016/018 (2 jaar)			27919 (SETTLE) (24 weken)	
	Placebo	Safinamide		Placebo	Safinamide		Placebo	Safina- mide
		50	100		50	100		50-100 (d)
p-waarde		0,0002	< 0,0001		0,0028	0,00 03		< 0,0001
UPDRS III (c)								
Baseline (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)
Verandering LSM (SE)	-4,5 (0,83)	-6,1 (0,82)	-6,8 (0,82)	-4,4 (0,85)	-5,6 (0,84)	-6,5 (0,84)	-2,6 (0,34)	-3,5 (0,34)
Vershil in LS 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-waarde		0,0207	0,0010		0,0939	0,00 47		0,0514
UPDRS II (c)								
Baseline (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)
Verandering LSM (SE)	-1,2 (0,4)	-1,9 (0,4)	-2,3 (0,4)	-1,4 (0,3)	-2,0 (0,3)	-2,5 (0,3)	-0,8 (0,2)	-1,2 (0,2)
Vershil in LS 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-waarde		0,0367	0,0007		0,0676	0,00 10		0,0564
Analyses van patiënten met respons (post-hoc) (e) n(%)								
Stijging ON-tijd ≥ 60 minuten	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-waarde		0,0233	0,0122		0,0308	0,14 81		0,0013
Stijging ON-tijd ≥ 60 minuten en daling OFF-tijd en verbetering van 30 % in 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-waarde		0,0216	0,0061		0,0671	0,08 27		0,0017
CGI-C: patiënten die veel/zeer veel verbeterden	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-waarden (f)		0,0017	0,0002		0,0962	0,05 75		<0,0001

(a) Dagelijkse beoogde dosis, (b) Gemiddelde (SD), (c) analysepopulatie (mITT); het MMRM-model voor verandering sinds baseline tot eindpunt heeft behandeling, regio en bezoek als vaste effecten en baselinewaarde als covariabele; (d) beoogde dosis van 100 mg/dag; (e) analysepopulatie (mITT); de gegevens worden gepresenteerd als het aantal (percentage) patiënten in elke groep dat voldoet aan de responderdefinitie (f) chi-kwadraattest van de oddsratio van de behandelingsgroepen vergeleken met de placebo met gebruik van een logistisch regressiemodel met fixed effects voor behandeling en land.

SE Standaardfout, SD Standaardafwijking, LSM (*Least Squares Mean*) Kleinste kwadratsgemiddelde, Verschil in LS (*Least Squares*) Verschil t.o.v. placebo via de kleinste kwadratenmethode
mITT-populatie: Studie 016/018 - placebo (n=34), safinamide 40 mg (n=33) en 80 mg (n=33); Studie 015/017 - placebo (n=89), safinamide 100 mg (n=87) en 200 mg (n=212), safinamide 50 mg/dag (n=217) en 100 mg/dag (n=216), en SETTLE-studie - placebo (n=270), safinamide 50-100 mg/dag (n=273).

Pediatrische patiënten

De farmacodynamische effecten van safinamide zijn niet beoordeeld bij kinderen en jongeren.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De absorptie van safinamide is snel na enkelvoudige en meervoudige orale toediening: de T_{max} wordt in nuchtere toestand bereikt binnen een tijdsbestek van 1,8-2,8 uur na toediening. De absolute biologische beschikbaarheid is hoog (95%), hetgeen aantoont dat safinamide na orale toediening bijna volledig geabsorbeerd wordt en dat first-passmetabolisme te verwaarlozen is. Vanwege de hoge absorptie wordt safinamide tot de categorie van hoogpermeabele stoffen gerekend.

Distributie

Het verdelingsvolume (V_{ss}) is ongeveer 165 l, oftewel 2,5 keer het lichaamsvolume, hetgeen wijst op uitgebreide extravasculaire distributie van safinamide. De totale klaring werd bepaald als 4,6 l/u, en zodoende wordt safinamide tot de categorie stoffen met een lage klaring gerekend. De plasmaproteïnebinding van safinamide is 88-90%.

Biotransformatie

Bij de mens wordt safinamide bijna uitsluitend uitgescheiden na metabolisatie (de uitscheiding van onveranderde safinamide via de urine was < 10%), voornamelijk gemedieerd door amidasen met een hoge capaciteit, die nog niet gekarakteriseerd zijn. Experimenten *in vitro* duiden erop dat inhibitie van amidasen in menselijke hepatocyten tot volledige onderdrukking van de formatie van NW-1153 leidt. Amidasen aanwezig in bloed, plasma, serum, gesimuleerd maagsap en gesimuleerd darmsap alsook menselijke carboxylesterasen hCE-1 en hCE-2 zijn niet verantwoordelijk voor de biotransformatie van safinamide tot NW-1153. Het amidase FAAH kon de formatie van NW-1153 slechts in een lage graad katalyseren. Daarom zijn er waarschijnlijk andere amidasen betrokken bij de conversie naar NW-1153. Het metabolisme van safinamide is niet afhankelijk van op cytochroom P450 (CYP) gebaseerde enzymen.

Uit de opheldering van de metabolietenstructuur bleken drie metabole routes van safinamide. De belangrijkste route is de hydrolytische oxidatie van de amidegroep die tot de primaire metaboliet 'safinamidezuur' (NW-1153) leidt. Een andere route is de oxidatieve splitsing van de etherbinding onder vorming van 'O-gedebenzyleerde safinamide' (NW-1199). Ten slotte wordt het 'N-gedealkyleerde zuur' (NW-1689) gevormd door oxidatieve splitsing van de aminebinding van ofwel safinamide (in mindere mate) ofwel de primaire zuurmetaboliet van safinamide (NW-1153) (in hoge mate). Het 'N-gedealkyleerde zuur' (NW-1689) ondergaat conjugatie met glucuronzuur, waarbij het acylglucuronide hiervan wordt afgestaan. Geen van deze metabolieten zijn farmacologisch actief.

Safinamide lijkt niet in hoge mate enzymen te induceren of te remmen in klinisch relevante systemische concentraties. Onderzoeken naar het *in vitro* metabolisme hebben erop gewezen dat er geen betekenisvolle inductie of remming is van cytochroom P450, CYP2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 en 3A3/5 in relevante concentraties (C_{max} van vrij safinamide 0,4 μ M bij 100 mg/dag) bij de mens. In specifieke onderzoeken die zijn uitgevoerd naar interacties met ketoconazol, L-dopa en CYP1A2- en CYP3A4-substraten (cafeïne en midazolam) werden geen klinisch significante effecten op de farmacokinetiek van safinamide of L-dopa, cafeïne en midazolam ontdekt.

Uit een studie naar de massabalans bleek dat de plasma-AUC_{0-24h} van het onveranderde ¹⁴C-safinamide ongeveer 30% van de totale radioactiviteit-AUC_{0-24h} was, hetgeen op een extensieve metabolisering duidt.

Transporteiwitten

Voorlopige *in vitro* studies hebben aangetoond dat safinamide geen substraat is voor de transporteiwitten P-gp, BCRP, OAT1B1, OAT1B3, OATP1A2 of OAT2P1. De metaboliet NW-1153 is geen substraat voor OCT2 of OAT1, maar is een substraat voor OAT3. Deze interactie heeft het vermogen om de klaring van NW-1153 te verminderen en de blootstelling eraan te verhogen; de systemische blootstelling van NW-1153 is echter laag (1/10^e van de moederstof safinamide), en omdat het wordt gemetaboliseerd naar secundaire en tertiaire metabolieten, is het onwaarschijnlijk dat het van enige klinische relevantie zou zijn.

Safinamide remt BCRP tijdelijk in de dunne darm (zie rubriek 4.5). In concentraties van 50µM, remde safinamide OATP1A2 en OATP2P1. De relevante plasmaconcentraties van safinamide zijn aanzienlijk lager; daarom is een klinisch relevante interactie met gelijktijdig toegediende substraten van deze transporteiwitten onwaarschijnlijk. NW-1153 is geen remmer van OCT2, MATE1 of MATE2-K tot concentraties van 5µM.

Lineariteit/non-lineariteit

De farmacokinetiek van safinamide is lineair na enkelvoudige en herhaalde doses. Er werd geen tijdsafhankelijkheid vastgesteld.

Eliminatie

Safinamide ondergaat een bijna volledige metabole transformatie (< 10% van de toegediende dosis werd onveranderd in de urine aangetroffen). De aan de stof gerelateerde radioactiviteit werd in hoge mate uitgescheiden in de urine (76%) en slechts in mindere mate in de ontlasting (1,5%) na 192 uur. De terminale eliminatiehalfwaardetijd van de totale radioactiviteit was ongeveer 80 uur.

De eliminatiehalfwaardetijd van safinamide bevindt zich tussen de 20 en 30 uur. Steady-state wordt bereikt binnen één week.

Patiënten met verminderde leverfunctie

De blootstelling aan safinamide bij patiënten met milde hepatische aandoeningen nam marginaal toe (30% in de AUC), terwijl de blootstelling bij patiënten met een matig afgenomen leverfunctie met ongeveer 80% toenam (zie rubriek 4.2).

Patiënten met verminderde nierfunctie

Een matig of ernstig verminderde nierfunctie bracht geen verandering in de blootstelling aan safinamide met zich mee in vergelijking met gezonde proefpersonen (zie rubriek 4.2).

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij knaagdieren werd na herhaalde toediening van safinamide retinadegeneratie waargenomen; deze dosering leidde tot een lagere systemische blootstelling dan de verwachte systemische blootstelling bij patiënten die met de maximale therapeutische dosis worden behandeld. Bij apen werd geen retinadegeneratie vastgesteld, ondanks een hogere systemische blootstelling dan bij knaagdieren of bij patiënten die met de maximale dosis voor de mens werden behandeld.

Uit langetermijnstudies met dieren bleken convulsies (1,6 tot 12,8 maal de humane klinische blootstelling, op grond van de plasma-AUC). Leverhypertrofie en vetveranderingen in de lever van knaagdieren werden alleen waargenomen bij vergelijkbare blootstellingen als bij de mens.

Fosfolipidose werd voornamelijk in de longen van knaagdieren vastgesteld bij vergelijkbare blootstellingen als bij de mens, en bij apen (bij blootstellingen die meer dan 12 keer hoger waren dan bij de mens).

In vivo en bij verschillende *in vitro*-systemen met gebruikmaking van bacteriën of zoogdiercellen is geen genotoxisch vermogen van safinamide gebleken.

De resultaten die verkregen zijn uit carcinogeniciteitsstudies bij muizen en ratten wezen niet op een tumorverwekkend vermogen van safinamide bij systemische blootstellingen van respectievelijk maximaal 2,3 tot 4,0 maal de verwachte systemische blootstelling bij patiënten die met de maximale therapeutische dosis werden behandeld.

Uit vruchtbaarheidsstudies bij vrouwtjesratten bleek een verminderd aantal implantaties en corpora lutea bij blootstellingen van meer dan 3 maal de verwachte humane blootstelling. Mannetjesratten vertoonden een geringe abnormale morfologie en verminderde snelheid van de zaadcellen bij blootstellingen van meer dan 1,4 maal de verwachte humane blootstelling. De vruchtbaarheid van mannetjesratten was niet aangetast.

In studies van embryofoetale ontwikkeling bij ratten en konijnen werden misvormingen geïnduceerd bij blootstellingen aan safinamide van respectievelijk 2 en 3 maal de humane klinische blootstelling. De combinatie van safinamide met levodopa/carbidopa leidde tot bijkomende effecten in de studies van embryofoetale ontwikkeling, met een hogere incidentie van afwijkingen in het skelet van de foetus dan werd waargenomen bij elk van de behandelingen afzonderlijk.

In een studie van pre- en postnatale ontwikkeling bij ratten werden dood van de pups, afwezigheid van melk in de maag en neonatale hepatotoxiciteit waargenomen bij soortgelijke dosisgehalten als die van de verwachte klinische blootstelling. De toxische effecten op de lever en bijbehorende symptomen als gele of oranje huid en schedel bij pups die tijdens de lactatie aan safinamide blootgesteld waren, worden niet hoofdzakelijk veroorzaakt door blootstelling in utero, terwijl directe blootstelling via de moedermelk slechts een kleine invloed had.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Microkristallijne cellulose
Crospovidon type A
Magnesiumstearaat
Silica, colloïdaal watervrij

Filmomhulling

Hypromellose
Macrogol 6000
Titaandioxide (E171)
IJzeroxide rood (E172)
Mica (E555)

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3. Houdbaarheid

4 jaar

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

PVC-/PVDC-/aluminium blisterverpakkingen met 14, 28, 30, 90 en 100 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

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

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

Xadago 50 mg filmomhulde tabletten

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 filmomhulde tabletten

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 EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 februari 2015

Datum van laatste verlenging: 19 september 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

BIJLAGE II

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

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 2
D-73614 Schorndorf
Duitsland

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

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)**

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

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

- **Risk Management Plan (RMP- risicobeheerplan)**

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

Een RMP-update wordt ingediend:

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

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS - filmomhulde tabletten

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xadago 50 mg filmomhulde tabletten
safinamide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat safinamide-methaansulfonaat equivalent aan 50 mg safinamide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
90 filmomhulde tabletten
100 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

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

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

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

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

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. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

xadago 50 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

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

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xadago 50 mg tabletten
safinamide

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

Zambon S.p.A.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS - filmomhulde tabletten

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xadago 100 mg filmomhulde tabletten
safinamide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat safinamide-methaansulfonaat equivalent aan 100 mg safinamide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
90 filmomhulde tabletten
100 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

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

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

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

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

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. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

xadago 100 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

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

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xadago 100 mg tabletten
safinamide

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

Zambon S.p.A.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Xadago 50 mg filmomhulde tabletten
Xadago 100 mg filmomhulde tabletten
safinamide

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

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

Inhoud van deze bijsluiter

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

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

Xadago is een geneesmiddel dat de actieve stof safinamide bevat. Het werkt om de hoeveelheid van de stof dopamine in de hersenen te verhogen, die een rol speelt bij de bewegingscontrole en die bij patiënten met de ziekte van Parkinson (PD) in geringere mate voorkomt. Xadago wordt gebruikt voor de behandeling van de ziekte van Parkinson bij volwassenen.

Bij patiënten met de ziekte in een midden- tot laat stadium die plotselinge veranderingen ondervinden tussen “ON”-periodes waarin ze in staat zijn om te bewegen, en “OFF”-periodes waarin ze moeite hebben om zich te verplaatsen, wordt Xadago toegevoegd aan een stabiele dosis van het medicijn levodopa alleen of in combinatie met andere geneesmiddelen voor de ziekte van Parkinson.

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

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
 - U gebruikt één van de volgende medicijnen:
 - monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers) als selegiline, rasagiline, moclobemide, fenelzine, isocarboxazide, tranylcypromine (bv. voor behandeling van de ziekte van Parkinson of depressie, of voor gebruik bij een andere aandoening).
 - pethidine (een sterke pijnstiller).
- U moet minstens 7 dagen wachten na beëindiging van de behandeling met Xadago voordat u begint met de behandeling met MAO-remmers of pethidine.
- Men heeft u verteld dat u ernstige leverproblemen heeft.
 - U heeft een oogandoening waardoor u risico loopt op schade aan uw netvlies (de lichtgevoelige lagen achterin uw ogen), bv. albinisme (gebrek aan pigment in uw huid en ogen), netvliesdegeneratie (verlies van cellen uit de lichtgevoelige laag aan de achterkant van het oog) of uveïtis (een ontsteking binnenin het oog), erfelijke retinopathie (overgeërfde gezichtsstoornissen) of ernstige progressieve diabetische retinopathie (voortschrijdend verlies van gezichtsvermogen door diabetes).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.

- Als uw arts u heeft verteld dat u een licht tot matig verminderde leverfunctie heeft.
- Patiënten en verzorgers moeten ervan bewust worden gemaakt dat er bepaalde dwangmatige gedragingen, zoals dwanghandelingen, dwanggedachten, ziekelijk gokken, verhoogd libido, overmatige seksualiteit, impulsief gedrag en dwangmatig geld uitgeven of koopgedrag, gemeld zijn bij andere geneesmiddelen voor de ziekte van Parkinson.
- Oncontroleerbare schokkerige bewegingen kunnen optreden of verergeren wanneer Xadago samen met levodopa gebruikt wordt.

Kinderen en jongeren

Xadago wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en jongeren onder de leeftijd van 18 jaar, want er zijn onvoldoende gegevens over de veiligheid en werkzaamheid bij deze patiënten.

Neemt u nog andere geneesmiddelen in?

Neemt u naast Xadago nog andere geneesmiddelen in, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Raadpleeg uw arts voordat u een van de volgende geneesmiddelen samen met Xadago inneemt:

- geneesmiddelen tegen verkoudheid of hoest die dextromethorfan, efedrine of pseudo-efedrine bevatten
- geneesmiddelen met de naam selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), die meestal gebruikt worden om angststoornissen en sommige persoonlijkheidsstoornissen te behandelen (bv. fluoxetine of fluvoxamine)
- geneesmiddelen met de naam serotonine–norepinefrine-heropnameremmers (SNRIs), die gebruikt worden bij de behandeling van zware depressie en andere stemmingsstoornissen, zoals venlafaxine
- geneesmiddelen voor hoog cholesterol, zoals rosuvastatine, pitavastatine, pravastatine
- fluoroquinolon-antibioticum zoals ciprofloxacine
- geneesmiddelen die het immuunsysteem beïnvloeden, zoals methotrexaat
- geneesmiddelen om gemetastaseerd carcinoom te behandelen, zoals topotecan
- geneesmiddel om pijn en ontsteking te behandelen, zoals diclofenac
- geneesmiddelen om diabetes type 2 te behandelen, zoals glyburide, metformine
- geneesmiddelen om virusinfecties te behandelen, zoals aciclovir, ganciclovir.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Zwangerschap

Xadago mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap of door vrouwen die zwanger kunnen worden en geen gepaste anticonceptie toepassen.

Borstvoeding

Xadago wordt waarschijnlijk in moedermelk uitgescheiden. Xadago mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Slaperigheid en duizeligheid kunnen optreden tijdens de behandeling met safinamide; u moet oppassen dat u geen riskante machines bedient of autorijdt tot u er redelijk zeker van bent dat Xadago geen enkele invloed op u heeft.

Raadpleeg uw arts voordat u gaat autorijden of machines gaat bedienen.

3. Hoe gebruikt u Xadago?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

De aanbevolen aanvangsdosering van Xadago is 1 tablet van 50 mg, die kan worden verhoogd tot één tablet van 100 mg, eenmaal daags, bij voorkeur in de ochtend, via de mond met water. Xadago kan met of zonder voedsel ingenomen worden.

Als u een matig verminderde leverfunctie heeft, neem dan niet meer dan 50 mg per dag in; uw arts zal u zeggen of dit voor u geldt.

Heeft u te veel van Xadago gebruikt?

Als u te veel Xadago-tabletten heeft ingenomen, kunt u last krijgen van hoge bloeddruk, angst, verwardheid, vergeetachtigheid, slaperigheid, een licht gevoel in het hoofd, misselijkheid of braken, verwijde pupillen of onvrijwillige schokkerige bewegingen gaan maken. Neem onmiddellijk contact op met uw arts en neem de verpakking van Xadago mee.

Bent u vergeten Xadago in te nemen?

Neem geen dubbele dosis in om een vergeten dosis in te halen. Sla de gemiste dosis over en neem de volgende dosis in op het gebruikelijke tijdstip.

Als u stopt met het innemen van Xadago

Stop niet met Xadago zonder dit eerst met uw arts te bespreken

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

4. Mogelijke bijwerkingen

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

Zoek medisch advies in geval van hypertensieve crisis (zeer hoge bloeddruk, collaps), maligne neuroleptisch syndroom (verwardheid, zweten, spierstijfheid, hyperthermie, verhoging van het enzym creatinekinase in uw bloed), serotoninesyndroom (verwardheid, hypertensie, spierstijfheid), hallucinaties) en hypotensie.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld bij patiënten in het midden- tot late stadium van de ziekte van Parkinson (patiënten die safinamide innamen als toevoeging aan levodopa alleen of in combinatie met andere geneesmiddelen voor de ziekte van Parkinson):

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers): slapeeloosheid, moeite om vrijwillige bewegingen uit te voeren, slaperig gevoel, duizeligheid, hoofdpijn, verslechtering van de ziekte van Parkinson, vertroebeling van de ooglens, daling van de bloeddruk bij het overeind gaan staan (orthostatische hypotensie), misselijkheid, vallen.

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers): urineweginfectie, huidkanker, lage ijzerspiegel in het bloed, laag aantal witte bloedcellen, afwijkingen in de rode bloedcellen, verminderde eetlust, hoog vetgehalte in het bloed, verhoogde eetlust, hoge bloedsuikerspiegel, zaken zien die er niet zijn, een triest gevoel, abnormale dromen, angsten en zorgen, verwarde toestand, stemmingswisselingen, meer zin in seks, abnormale gedachten en gewaarwordingen, rusteloosheid, slaapstoornis, gevoelloosheid, wankelheid, verlies van gevoelsgebaarwordingen, aanhoudende abnormale spiersamentrekkingen, ongemakken in het hoofd, spraakproblemen, flauwvallen, geheugenstoornis, wazig zien, blinde vlek, dubbel zien, afkeer van licht, stoornissen van de lichtgevoelige laag aan de achterkant van het oog, roodheid van de ogen, verhoogde druk in het oog, gevoel dat de kamer ronddraait, gevoel van hartkloppingen, versnelde hartslag, onregelmatige hartslag, vertraagde hartslag, verhoogde bloeddruk, lage bloeddruk, vergrote en gekronkelde aders

(spataderen), hoest, ademhalingsproblemen, loopneus, verstopping, brandend maagzuur, braken, droge mond, diarree, buikpijn, brandend gevoel in de maag, winderigheid, een vol gevoel, kwijlen, mondzweer, zweten, jeuk, gevoeligheid voor licht, roodheid van de huid, rugpijn, gewrichtspijn, krampen, stijfheid, pijn in de benen of armen, spierzwakte, zwaartegevoel, meer nachtelijk plassen, pijn bij het plassen, problemen met seks bij mannen, vermoeidheid, zwaktegevoel, wankelend lopen, zwelling van de voeten, pijn, warmtegevoel, gewichtsverlies, gewichtstoename, abnormale waarden op bloedonderzoeken, verhoogd vetgehalte in het bloed, verhoogde bloedsuikerspiegel, abnormaal eeg (hartfilmpje), abnormale leverfunctietest, abnormale urinetests, verlaagde bloeddruk, verhoogde bloeddruk, abnormale oogtest, botbreuk in de voet.

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers): longontsteking, huidinfectie, keelpijn, neusallergie, tandinfectie, virusinfectie, huidaandoeningen/gezwellen (geen kanker), afwijkingen in de witte bloedcellen, ernstig gewichtsverlies en zwakte, verhoogd kalium in het bloed, oncontroleerbare drang, verminderd bewustzijn, desoriëntatie, verkeerde waarneming van beelden, minder zin in seks, gedachten die u niet kunt tegenhouden, een gevoel dat iemand u achtervolgt of bedreigt, voortijdige zaadlozing, oncontroleerbare dwang om te slapen, angst voor sociale situaties, zelfmoordgedachten, onhandigheid, gemakkelijk afgeleid worden, verlies van smaakgevoel, zwakke/trage reflexen, uitstralende pijn in de benen, aanhoudende drang om de benen te bewegen, slaperig gevoel, oogafwijkingen, voortschrijdend verlies van gezichtsvermogen door diabetes, verhoogde traanproductie, nachtblindheid, scheelzien, hartaanval, vernauwing van bloedvaten, sterk verhoogde bloeddruk, benauwd gevoel op de borst, spraakproblemen, slikproblemen/pijn bij het slikken, maagzweer, kokhalzen, maagbloeding, geelzucht, haaruitval, blaarvorming, huidallergie, huidaandoeningen, blauwe plekken, ruwe huid, nachtelijk zweten, pijnlijke huid, verkleuring van de huid, psoriasis, afschilferende huid, ontsteking van de gewrichten van de wervelkolom door een auto-immuunziekte, pijn in de zij, zwelling van gewrichten, musculoskeletale pijn, spierpijn, nekpijn, gewrichtspijn, cyste in een gewricht, oncontroleerbare drang tot plassen, meer plassen, etter in de urine, moeilijk op gang komen van plassen, prostaatprobleem, pijn in de borsten, verminderd geneesmiddelen-effect, niet verdragen van geneesmiddelen, koud gevoel, zich niet goed voelen, koorts, droogheid van de huid, ogen en mond, abnormale resultaten op bloedonderzoeken, hartgeruis, abnormale harttest, kneuzing/zwelling na letsel, blokkering van een bloedvat door vet, hoofdletsel, mondletsel, skeletletsel, gokken.

Het melden van bijwerkingen

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

5. Hoe bewaart u Xadago?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de blisterverpakking na “EXP”. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in Xadago?

- De werkzame stof in dit middel is safinamide. Elk tablet bevat 50 of 100 mg safinamide (in de vorm van methaansulfonaat).
- De andere stoffen in dit middel zijn:
 - tabletkern: microkristallijne cellulose, crospovidon type A, magnesiumstearaat, silica colloïdaal watervrij
 - filmomhulling: hypromellose, macrogol 6000, titaandioxide (E171), ijzeroxide rood (E172), mica (E555).

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

Xadago 50 mg zijn oranje tot koperkleurige, ronde, dubbelholle, filmomhulde tabletten van 7 mm doorsnee met metaalglans, met "50" in reliëf aan één kant van het tablet.

Xadago 100 mg zijn oranje tot koperkleurige, ronde, dubbelholle, filmomhulde tabletten van 9 mm doorsnee met metaalglans, met "100" in reliëf aan één kant van het tablet.

Xadago filmomhulde tabletten worden geleverd in verpakkingen met 14, 28, 30, 90 of 100 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 2
D- 73614 Schorndorf
Duitsland

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

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

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

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

**България/ Eesti/
Hireland/Ísland/Κύπρος/Latvija/ Malta/Polska/
România/ / United Kingdom (Northern Ireland)**
Zambon S.p.A.
Тел./Tel/Tηλ/ Sími: + 39 02665241

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

Danmark/Norge/Suomi/Finland/Sverige

Zambon Sweden, Filial of Zambon Nederland B.V.
Tlf/Puh/Tel: + 47 815 300 30

Deutschland/Österreich

Zambon GmbH
Tel: 00800 92626633

España

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

Česká republika

Desitin Pharma spol. s r.o.
Tel: + 420 222 245 375

Ελλάδα

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

Magyarország

Richter Gedeon Nyrt.
el.: +36 1 505 7032

Nederland

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

Portugal

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

Hrvatska/Slovenija

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

Slovenská republika

Desitin Pharma s.r.o.
Tel: + 421 2 5556 3810

Lietuva

UAB „Norameda“
el: + 370 5 2306499

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

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