

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Xadago 50 mg comprimidos revestidos por película
Xadago 100 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Xadago 50 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém metanossulfonato de safinamida equivalente a 50 mg de safinamida.

Xadago 100 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém metanossulfonato de safinamida equivalente a 100 mg de safinamida.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido)

Xadago 50 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido redondo de 7 mm de diâmetro, bicôncavo, revestido por película, de cor laranja a acobreado com brilho metálico, com a dosagem “50” gravada num dos lados do comprimido.

Xadago 100 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido redondo de 9 mm de diâmetro, bicôncavo, revestido por película, de cor laranja a acobreado com brilho metálico, com a dosagem “100” gravada num dos lados do comprimido.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Xadago é indicado para o tratamento de doentes adultos com doença de Parkinson (DP) idiopática em fase intermédia a tardia com flutuação, enquanto terapêutica adjuvante de uma dose estável de levodopa (L-dopa) isolada ou em associação com outros medicamentos para a DP.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

O tratamento com safinamida deve ser iniciado com uma dose de 50 mg por dia. Esta dose diária pode ser aumentada até 100 mg/dia com base nas necessidades clínicas individuais.
Caso uma dose seja esquecida, a dose seguinte deve ser tomada à hora habitual no dia seguinte.

Idosos

Não é necessário qualquer alteração posológica para os doentes idosos.

A experiência de utilização de safinamida em doentes com mais de 75 anos de idade é limitada.

Compromisso hepático

A utilização de safinamida em doentes com compromisso hepático grave é contraindicada (ver secção 4.3). Não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro. A dose mais baixa de 50 mg/dia é recomendada para doentes com compromisso hepático moderado. Se os doentes progredirem de compromisso hepático moderado para grave, a administração de safinamida deve ser interrompida (ver secção 4.4).

Compromisso renal

Não é necessária qualquer alteração posológica em doentes com compromisso renal.

População pediátrica

A segurança e eficácia de safinamida em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Por via oral.

Safinamida deve ser tomado com água.

Safinamida pode ser tomado com ou sem alimentos.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes (ver secção 6.1).

Tratamento concomitante com outros inibidores da monoaminoxidase (MAO) (ver secções 4.4 e 4.5).

Tratamento concomitante com petidina (ver secções 4.4 e 4.5).

Utilização em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.2).

Utilização em doentes com albinismo, degenerescência da retina, uveíte, retinopatia hereditária ou retinopatia diabética progressiva grave (ver secções 4.4 e 5.3).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Advertência geral

Em geral, a safinamida pode ser utilizada com inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) na dose eficaz mais baixa, com precaução no que diz respeito ao surgimento de sintomas serotoninérgicos. Em particular, a utilização concomitante de safinamida e fluoxetina ou fluvoxamina deve ser evitada ou, caso seja necessário o tratamento concomitante, estes medicamentos devem ser administrados em doses baixas (ver secção 4.5). Deverá ser ponderado um período de suspensão do tratamento correspondente a 5 semividas do ISRS utilizado anteriormente antes do início do tratamento com safinamida.

Deve decorrer um intervalo mínimo de 7 dias entre a descontinuação de safinamida e o início do tratamento com inibidores da MAO ou petidina (ver secções 4.3 e 4.5).

Quando a safinamida é coadministrada com medicamentos que são substratos da BCRP (proteína de resistência do cancro da mama), consulte o RCM para esse medicamento específico.

Compromisso hepático

Deverá proceder-se com precaução aquando do início do tratamento com safinamida em doentes com compromisso hepático moderado. Se os doentes progredirem de compromisso hepático moderado para grave, a administração de safinamida deve ser interrompida (ver secções 4.2, 4.3 e 5.2).

Potencial para degenerescência da retina em doentes com antecedentes de doença da retina

A safinamida não deve ser administrada a doentes com antecedentes oftalmológicos que os coloquem em risco acrescido de potenciais efeitos de alteração da retina (por ex. história familiar de doenças hereditárias da retina ou antecedentes de uveíte), ver secções 4.3 e 5.3.

Perturbações do controlo dos impulsos (PCI)

Podem ocorrer perturbações do controlo dos impulsos em doentes tratados com agonistas da dopamina e/ou tratamentos dopaminérgicos. Foram também observados casos de PCI com outros inibidores da MAO. O tratamento com safinamida não foi associado com qualquer aumento do aparecimento de PCI.

Os doentes e os prestadores de cuidados devem ser alertados acerca dos sintomas comportamentais de PCI que foram observados em doentes tratados com inibidores da MAO, incluindo casos de compulsões, pensamentos obsessivos, jogo patológico, aumento da libido, hipersexualidade, comportamento impulsivo e compras ou gastos compulsivos.

Efeitos secundários dopaminérgicos

A safinamida utilizada como terapêutica adjuvante da levodopa pode potenciar os efeitos secundários da levodopa e a discinesia preexistente pode ser exacerbada, necessitando de redução da levodopa. Este efeito não foi observado quando a safinamida foi utilizada como terapêutica adjuvante de agonistas da dopamina em doentes com DP na fase precoce.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações medicamentosas farmacodinâmicas *in vivo* e *in vitro*

Inibidores da MAO e petidina

safinamida não deve ser administrado juntamente com outros inibidores da MAO (incluindo a moclobemida) uma vez que poderá existir um risco de inibição não seletiva da MAO que pode resultar numa crise de hipertensão (ver secção 4.3).

Foram notificados casos de reações adversas graves com a utilização concomitante de petidina e inibidores da MAO. Como isto pode ser um efeito de classe, a administração concomitante de safinamida e petidina é contraindicada (ver secção 4.3).

Foram notificados casos de interações medicamentosas com a utilização concomitante de inibidores da MAO e medicamentos simpatomiméticos. Tendo em consideração a atividade inibitória da safinamida, a administração concomitante de safinamida e medicamentos simpatomiméticos, tais como os existentes em descongestionantes nasais e orais ou medicamentos para constipação que contenham efedrina ou pseudoefedrina, requer precaução (ver secção 4.4).

Dextrometorfano

Foram notificados casos de interações medicamentosas com a utilização concomitante de dextrometorfano e inibidores não seletivos da MAO. Tendo em consideração a atividade inibitória da safinamida, a administração concomitante de safinamida e dextrometorfano não é recomendada ou, caso seja necessário tratamento concomitante, deverá ser efetuada com precaução (ver secção 4.4).

Antidepressivos

A utilização concomitante de safinamida e fluoxetina ou fluvoxamina deve ser evitada (ver secção 4.4). Esta precaução baseia-se na ocorrência de reações adversas graves (por ex., síndrome da serotonina), embora raras, aquando da coadministração de ISRS e dextrometorfano com inibidores da MAO. Se necessário, a utilização concomitante destes medicamentos deve ser efetuada com a dose eficaz mais baixa. Deverá ser ponderado um período de suspensão do tratamento correspondente a 5 semividas do ISRS utilizado anteriormente antes do início do tratamento com safinamida.

Foram notificadas reações adversas graves com a utilização concomitante de inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS), inibidores da recaptção da serotonina e da noradrenalina (IRSN), antidepressivos tricíclicos/tetracíclicos e inibidores da MAO (ver secção 4.4). Tendo em consideração a atividade inibitória seletiva e reversível da MAO-B exercida pela safinamida, poderão ser administrados antidepressivos mas nas doses mínimas necessárias.

Interações medicamentosas farmacocinéticas *in vivo* e *in vitro*

A safinamida pode transitoriamente inibir a BCRP *in vitro*. Em estudos de interação em seres humanos, foi observada interação fraca com rosuvastatina (aumento da AUC entre 1,25 e 2,00 vezes), mas não foi observada qualquer interação significativa com diclofenac.

Recomenda-se a monitorização dos doentes quando a safinamida é administrada com outros medicamentos que sejam substratos da BCRP (por exemplo, rosuvastatina, pitavastatina, pravastatina, ciprofloxacina, metotrexato, topotecano, diclofenac ou gliburida) e a consulta dos respetivos RCM para determinar se é necessário um ajuste posológico.

A safinamida é quase exclusivamente eliminada via metabolismo, principalmente através de amidases de alta capacidade que ainda não foram caracterizadas. A safinamida é principalmente eliminada na urina. Em microsomas hepáticos humanos (*Human Liver Microsome*, HLM), a etapa de N-desalquilação parece ser catalisada pela CYP3A4, uma vez que a depuração da safinamida nos HLM foi inibida em 90% pelo cetoconazol

A safinamida inibe a OCT1 *in vitro*, em concentrações na veia porta clinicamente relevantes. Portanto, é necessária precaução quando a safinamida é administrada concomitantemente com medicamentos que são substratos de OCT1 e apresentam $T_{\text{máx}}$ semelhante à safinamida (2 horas) (por exemplo metformina, aciclovir, ganciclovir) uma vez que, como consequência, a exposição a estes substratos pode estar aumentada.

O metabolito NW-1153 é um substrato do OAT3 em concentrações clinicamente relevantes.

Os medicamentos que são inibidores do OAT3 administrados concomitantemente com a safinamida podem reduzir a depuração de NW-1153, e conseqüentemente, podem aumentar a sua exposição sistémica. A exposição sistémica de NW-1153 é baixa (1/10 da safinamida principal). Este potencial aumento não tem, muito provavelmente, qualquer relevância clínica, dado que o NW-1153, o primeiro produto na via metabólica, é adicionalmente transformado em metabolitos secundários e terciários.

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

A safinamida não deve ser administrada a mulheres em idade fértil, exceto se forem utilizados métodos contraceptivos adequados.

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de safinamida em mulheres grávidas, é limitada ou inexistente. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Xadago não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

Amamentação

Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais mostraram excreção de safinamida no leite (para mais pormenores ver secção 5.3).

Não é possível excluir o risco para os lactentes. Xadago não deve ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

Os estudos realizados em animais indicam que o tratamento com safinamida está associado a reações adversas no desempenho reprodutivo de ratos fêmea e na qualidade do esperma. A fertilidade dos ratos macho não é afetada (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Pode ocorrer sonolência e tonturas durante o tratamento com safinamida, por isso os doentes devem ser alertados quanto à utilização de máquinas perigosas, incluindo veículos motorizados, até terem uma certeza razoável de que a safinamida não os afeta adversamente.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo de perfil de segurança

A discinesia foi a reação adversa mais frequente notificada nos doentes tratados com safinamida quando utilizada concomitantemente com a L-dopa como monoterapia ou com outros tratamentos para a DP.

É conhecida a ocorrência de reações adversas graves com a utilização concomitante de ISRS, ISRN, antidepressivos tricíclicos/tetracíclicos e inibidores da MAO, tal como uma crise hipertensiva (tensão arterial alta, desmaio), síndrome maligno dos neurolépticos (confusão, suores, rigidez muscular, hipertermia, aumento da CPK), síndrome da serotonina (confusão, hipertensão, rigidez muscular, alucinações), e hipotensão. Têm existido notificações, com inibidores da MAO, de interações medicamentosas com a utilização concomitante de medicamentos simpaticomiméticos.

Podem ocorrer distúrbios de controlo de impulsos, desenvolvimento de um comportamento de jogador compulsivo, aumento da libido, hipersexualidade, desenvolvimento de um comportamento de comprador compulsivo, consumo excessivo de alimentos e compulsão alimentar em doentes tratados com agonistas da dopamina e/ou outros tratamentos com dopaminérgicos.

Lista tabelada de reações adversas

A tabela seguinte inclui todas as reações adversas notificadas em ensaios clínicos nos quais as reações adversas foram consideradas relacionadas.

As reações adversas estão classificadas segundo as designações de frequências utilizando as seguintes convenções: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muito raras ($< 1/10.000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros
Infeções e infestações			Infeção do trato urinário	Broncopneumonia, furúnculo, nasofaringite, pioderma, rinite, infecção dentária, infecção vírica
Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)			Carcinoma das células basais	Acrocordon, nevo melanocítico, queratose seborreica, papiloma cutâneo
Doenças do sangue e do sistema linfático			Anemia, leucopenia, anomalia nos glóbulos vermelhos	Eosinofilia, linfopenia
Doenças do metabolismo e da nutrição			Diminuição do apetite, hipertrigliceridemia, aumento do apetite, hipercolesterolemia, hiperglicemia,	Caquexia, hipercalemia
Perturbações do foro psiquiátrico		Insónia	Alucinação, depressão, sonos anormais, ansiedade, estado de confusão, labilidade emocional, aumento da libido, distúrbio psicótico, agitação, perturbação do sono	Compulsões, delírios, desorientação, ilusões, comportamento impulsivo, perda da libido, pensamentos obsessivos, paranóia, ejaculação precoce, ataques súbitos de sono, fobia social, ideação suicida
Doenças do sistema nervoso		Discinesia sonolência, tonturas, dor de cabeça, doença de Parkinson	Parestesia, distúrbio do equilíbrio, hipoestesia, distonia, desconforto da cabeça, disartria, síncope, distúrbio cognitivo	Coordenação anormal, distúrbio de atenção, disgeusia, hiporeflexia, dor radicular, Síndrome das pernas inquietas, sedação
Afeções oculares		Cataratas	Visão turva, escotoma, diplopia, fotofobia, distúrbio da retina, conjuntivite, glaucoma	Ambliopia, cromatopsia, retinopatia diabética, eritropsia, hemorragia ocular, dor ocular, edema da pálpebra, hipermetropia, queratite, aumento do lacrimejamento, cegueira noturna,

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros
				papiloedema, presbiopia, estrabismo
Afeções do ouvido e do labirinto			Vertigens	
Cardiopatias			Palpitações, taquicardia, bradicardia sinusal, arritmia	Enfarte do miocárdio
Vasculopatias		Hipotensão ortostática	Hipertensão, hipotensão, veias varicosas	Espasmo arterial, arteriosclerose, crise hipertensiva
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			Tosse, dispneia, rinorreia	Broncoespasmo, disfonia, dor orofaríngea, espasmo orofaríngeo
Doenças gastrointestinais		Náuseas	Obstipação, dispepsia, vômitos, boca seca, diarreia, dor abdominal, gastrite, flatulência, distensão abdominal, hipersecreção salivar, doença de refluxo gastroesofágico, estomatite aftosa	Úlcera péptica, regurgitação, hemorragia gastrointestinal superior
Afeções hepatobiliares				Hiperbilirrubinemia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			Hiperhidrose, prurido generalizado, reação de fotossensibilidade, eritema	Alopecia, bolhas, dermatite de contacto, dermatose, equimose, queratose liquenoide, suores noturnos, dor na pele, distúrbio de pigmentação, psoríase, dermatite seborreica
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos			Dor lombar, artralgia, espasmos musculares, rigidez muscular, dor nas extremidades, fraqueza muscular, sensação de peso	Espondilite anquilosante, dor no flanco, inchaço articular, dor musculoesquelética, mialgia, dor no pescoço, osteoartrite, quisto sinovial
Doenças renais e			Noctúria,	Micção urgente,

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros
urinárias			disúria	poliúria, piúria, hesitação urinária
Doenças dos órgãos genitais e da mama			Disfunção erétil	Hiperplasia prostática benigna, distúrbio mamário, dor mamária
Perturbações gerais e alterações no local de administração			Fadiga, astenia, distúrbio da marcha, edema periférico, dor, sensação de calor	Diminuição do efeito do medicamento, intolerância medicamentosa, sensação de frio, mal-estar, pirexia, xerose
Exames complementares de diagnóstico			Diminuição do peso, aumento de peso, aumento da creatina-fosfoquinase no sangue, aumento dos triglicéridos no sangue, aumento da glicose no sangue, aumento da ureia no sangue, aumento da fosfatase alcalina no sangue, aumento do bicarbonato no sangue, aumento da creatinina no sangue, intervalo QT prolongado no electrocardiograma, teste da função hepática anormal, análise à urina anormal, aumento da tensão arterial, diminuição da tensão arterial, procedimentos de diagnóstico oftalmológico anormais	Diminuição do cálcio no sangue, diminuição do potássio no sangue, diminuição do colesterol no sangue, aumento da temperatura corporal, sopro cardíaco, prova de esforço anormal, diminuição do hematócrito, diminuição da hemoglobina, diminuição da relação normalizada internacional, diminuição da contagem de linfócitos, diminuição da contagem de plaquetas, aumento das lipoproteínas de muito baixa densidade
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações		Queda	Fratura do pé	Contusão, embolia de gordura, lesão na cabeça, lesão na boca, lesão esquelética
Circunstâncias sociais				Jogo

Descrição de reações medicamentosas adversas selecionadas

A discinesia manifestou-se numa fase precoce do tratamento, foi classificada como “grave”, conduziu à interrupção do tratamento em alguns doentes (aprox. 1,5%) e não requereu a redução da dose em nenhum doente.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Num doente com suspeita de ter consumido mais do que a dose diária prescrita de 100 mg durante um mês, foram relatados sintomas de confusão mental, sonolência, esquecimento e pupilas dilatadas. Estes sintomas desapareceram sem sequelas, após a descontinuação do medicamento.

O padrão previsto de acontecimentos ou sintomas após uma sobredosagem intencional ou acidental com safinamida deverá ser o relacionado com o respetivo perfil farmacodinâmico: inibição da MAO-B com inibição dependente da atividade dos canais do Na⁺. Os sintomas de uma inibição excessiva da MAO-B (aumento do nível de dopamina) podem incluir hipertensão, hipotensão postural, alucinações, agitação, náuseas, vômitos e discinesia.

Não existe qualquer antídoto conhecido para a safinamida ou qualquer tratamento específico para a sobredosagem de safinamida. Se ocorrer uma sobredosagem importante, o tratamento com safinamida deve ser descontinuado e deve ser administrado tratamento de suporte, conforme indicado clinicamente.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos anti-Parkinsonianos, inibidores da monoamino oxidase-B, código ATC: N04BD03.

Mecanismo de acção

A safinamida atua através de mecanismos de ação dopaminérgicos e não-dopaminérgicos. A safinamida é um inibidor reversível e altamente seletivo da MAO-B, causando um aumento dos níveis extracelulares de dopamina no corpo estriado. A safinamida é associada à inibição estado-dependente dos canais de sódio (Na⁺) dependentes da voltagem e da modulação da libertação estimulada de glutamato. Em que medida os efeitos não-dopaminérgicos contribuem para o efeito global, é um aspeto que ainda não foi estabelecido.

Efeitos farmacodinâmicos

Os modelos de farmacocinética (FC) da população desenvolvidos a partir de estudos em doentes com doença de Parkinson indicam que os efeitos farmacodinâmicos da safinamida não eram dependentes da idade, sexo, peso, função renal e exposição à levodopa, indicando que não serão necessários ajustes posológicos com base nestas variáveis.

As análises agrupadas de dados de acontecimentos adversos provenientes de estudos controlados por placebo realizados em doentes com doença de Parkinson indicam que a administração concomitante de safinamida com uma ampla categoria de medicamentos frequentemente utilizados nesta população de doentes (medicamentos anti-hipertensores, bloqueadores beta, antilipídicos, anti-inflamatórios não esteroides, inibidores da bomba de protões, antidepressivos, etc.) não foi associada a um risco acrescido de acontecimentos adversos. Os estudos não foram estratificados por co-medicação e não foram efetuados quaisquer estudos de interação aleatorizados para estes medicamentos.

Eficácia clínica

Estudos em doentes com DP na fase intermédia a tardia

A eficácia de safinamida enquanto terapêutica adjuvante em doentes com DP na fase intermédia a tardia com flutuações motoras, que estavam a receber L-dopa isolada ou em associação com outros medicamentos para a DP, foi avaliada em dois estudos em dupla ocultação, controlados por placebo: o estudo SETTLE (estudo 27919; 50-100 mg/dia; 24 semanas) e o estudo 016/018 (50 e 100 mg/dia; estudo em dupla ocultação, controlado por placebo de 2 anos).

O parâmetro da eficácia principal foi a alteração desde o início do estudo até ao *endpoint* no “tempo ON sem discinesia problemática”.

Os parâmetros de eficácia secundária incluíram Tempo OFF, UPDRS II e III (Escala Unificada de Classificação da Doença de Parkinson – secções II e III) e a Impressão Clínica Global (*Clinical Global Impression-Change*, CGI-C)

Tanto o estudo SETTLE como o estudo 016/018 indicaram uma superioridade significativa da safinamida, em comparação com o placebo, nas doses alvo de 50 e 100 mg/dia para as variáveis de eficácia principal e secundárias selecionadas, conforme resumido na tabela a seguir. O efeito no Tempo ON foi mantido até ao final do período de tratamento em dupla ocultação de 24 meses para as duas doses de safinamida, em comparação com o placebo.

Estudo	016 (24 semanas)			016/018 (2 anos)			27919 (SETTLE) (24 semanas)	
	Placebo	Safinamida		Placebo	Safinamida		Placebo	Safinamida
		50	100		50	100		
Aleatorizados	222	223	224	222	223	224	275	274
Idade (anos) (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)
Duração DP (anos) (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)
Tempo ON sem discinesia problemática (horas) (c)								
Início do estudo (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)
Alteração LSM (EP)	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)
Dif, LS vs. Placebo		0,5	0,7		0,6	0,7		0,9
IC 95%		[0,1, 0,9]	[0,3, 1,0]		[0,1, 1,0]	[0,2, 1,1]		[0,6, 1,2]
Valor p		0,0054	0,0002		0,0110	0,0028		<0,0001
Tempo OFF (horas) (c)								
Início do estudo (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)
Alteração LSM (EP)	-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)
Dif, LS vs. Placebo		-0,6	-0,7		-0,5	-0,6		-1,0

Estudo	016 (24 semanas)			016/018 (2 anos)			27919 (SETTLE) (24 semanas)	
	Placebo	Safinamida		Placebo	Safinamida		Placebo	Safinamida
		50	100		50	100		
IC 95%		[-0,9, -0,3]	[-1,0, -0,4]		[-0,8, -0,2]	[-0,9, -0,3]		[-1,3, -0,7]
Valor p		0,0002	<0,0001		0,0028	0,0003		<0,0001
UPDRS III (c)								
Início do estudo (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)
Alteração LSM (EP)	-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)
Dif, LS vs. Placebo		-1,6	-2,3		-1,2	-2,1		-0,9
IC 95%		[-3,0, -0,2]	[-3,7, -0,9]		[-2,6, 0,2]	[-3,5, -0,6]		[-1,8, 0,0]
Valor p		0,0207	0,0010		0,0939	0,0047		0,0514
UPDRS II (c)								
Início do estudo (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)
Alteração LSM (EP)	-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)
Dif, LS vs. Placebo		-0,7	-1,1		-0,6	-1,1		-0,4
IC 95%		[-1,3, -0,0]	[-1,7, -0,5]		[-1,3, 0,0]	[-1,8, -0,4]		[-0,9, 0,0]
Valor p		0,0367	0,0007		0,0676	0,0010		0,0564
Análises (post-hoc) dos respondedores (e) n(%)								
Aumento do tempo ON ≥ 60 minutos	93 (43,9)	119 (54,8)	121 (56,0)	100 (47,2)	125 (57,6)	117 (54,2)	116 (42,5)	152 (56,3)
Valor p		0,0233	0,0122		0,0308	0,1481		0,0013
Aumento do tempo ON e diminuição do tempo OFF ≥ 60 minutos e melhoria $\geq 30\%$ na 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)
Valor p		0,0216	0,0061		0,0671	0,0827		0,0017
CGI-C: doentes que melhoraram muito/consideravelmente	42 (19,8)	72 (33,2)	78 (36,1)	46 (21,7)	62 (28,6)	64 (29,6)	26 (9,5)	66 (24,4)
Valor p (f)		0,0017	0,0002		0,0962	0,0575		<0,0001

(a) Dose alvo diária, (b) Média (DP), (c) população da análise mIT); o modelo MMRM para a alteração desde o Início do estudo até ao Endpoint inclui tratamento, região e consulta como efeitos fixos e o valor no início do estudo como uma covariável; (d) dose alvo de 100 mg/dia; (e) teste do qui-quadrado da razão de probabilidade dos grupos de tratamento comparado com o placebo utilizando o modelo de regressão logística, com efeitos fixos para o tratamento e país; (f) teste do qui-quadrado da razão de probabilidade dos grupos de tratamento comparado com o placebo utilizando o modelo de regressão logística, com efeitos fixos para o tratamento e país.

EP Erro padrão, DP Desvio padrão, LSM Least Square Mean (mínimos quadrados), Dif LS Diferença nos mínimos quadrados vs. Placebo

População mITT: estudo 016/018 - Placebo (n = 212), safinamida 50 mg/dia (n = 217) e 100 mg/dia (n = 216) e SETTLE - Placebo (n = 270), safinamida 50-100 mg/dia (n = 273).

População pediátrica

Os efeitos farmacodinâmicos da safinamida não foram avaliados em crianças e adolescentes.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A absorção da safinamida é rápida após uma dosagem oral individual e múltipla, atingindo o $T_{máx}$ no intervalo de tempo de 1,8-2,8 h após a dosagem, em jejum. A biodisponibilidade absoluta é elevada (95%), demonstrando que a safinamida é absorvida praticamente na sua totalidade após a administração oral e o metabolismo de primeira passagem é desprezível. A elevada absorção classifica a safinamida como uma substância altamente permeável.

Distribuição

O volume de distribuição (V_{ss}) é de aproximadamente 165 l, o que é 2,5 vezes o volume corporal, indicando uma distribuição extravascular extensa da safinamida. Determinou-se que a depuração total é de 4,6 l/h, classificando a safinamida como uma substância de baixa depuração.

A ligação às proteínas plasmáticas da safinamida é de 88-90%.

Biotransformação

Nos humanos, a safinamida é quase exclusivamente eliminada via metabolismo (a excreção urinária de safinamida inalterada foi <10%), mediada principalmente através de amidases de alta capacidade, que ainda não foram caracterizadas. As experiências *in vitro* indicaram que a inibição de amidases em hepatócitos humanos conduziram a uma supressão completa da formação de NW-1153. A amidase presente no sangue, plasma, soro, fluido gástrico simulado e fluido intestinal simulado, bem como as carboxilesterases humanas hCE-1 e hCE-2 não é responsável pela biotransformação da safinamida em NW-1153. A amidase FAAH consegue catalisar a formação de NW-1153 apenas a baixas taxas. Por conseguinte, é provável que outras amidases estejam envolvidas na conversão em NW-1153. O metabolismo da safinamida não está dependente de enzimas baseadas no Citocromo P450 (CYP).

O estudo do metabolismo revelou três vias metabólicas principais para a safinamida. A principal via envolve a oxidação hidrolítica da fração amida, resultando no metabolito principal “ácido de safinamida” (NW-1153). Outra via envolve a clivagem oxidativa da ligação éter, com formação de “safinamida *O*-desbenzilada” (NW-1199). Por fim, é formado o “ácido *N*-desalquilado” (NW-1689) através da clivagem oxidativa da ligação amina da safinamida (minor) ou do metabolito principal, ácido de safinamida (NW-1153) (major). O “ácido *N*-desalquilado” (NW-1689) é submetido a conjugação com o ácido glucurónico, produzindo o respetivo acilglucuronido. Nenhum destes metabolitos é farmacologicamente ativo.

A safinamida não parece induzir ou inibir significativamente enzimas em concentrações sistêmicas clinicamente relevantes. Em estudos do metabolismo *in vitro* indicaram que não existe qualquer indução ou inibição significativa dos citocromos P450, CYP2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A3/5 a concentrações que são relevantes ($C_{m\acute{a}x}$ de safinamida livre 0,4 μM a 100 mg/dia) observado no homem. Estudos de interações medicamentosas dedicados realizados com cetoconazol, L-dopa e os substratos da CYP1A2 e CYP3A4 (caféina e midazolam) não detetaram quaisquer efeitos clinicamente significativos na farmacocinética da safinamida ou da L-dopa, da caféina ou do midazolam.

Um estudo de equilíbrio de massas demonstrou que a $AUC_{0-24\text{h}}$ plasmática da ^{14}C -safinamida inalterada representou aproximadamente 30% da $AUC_{0-24\text{h}}$ de radioatividade total, indicando a presença de um metabolismo extenso.

Transportadores

Estudos preliminares *in vitro* demonstraram que a safinamida não é um substrato para os transportadores P-gp, BCRP, OAT1B1, OAT1B3, OATP1A2 ou OAT2P1. O metabolito NW-1153 não é um substrato para OCT2 ou OAT1, mas é um substrato para OAT3. Esta interação tem o potencial de reduzir a depuração de NW-1153 e de aumentar a respetiva exposição; contudo, a exposição sistêmica de NW-1153 é baixa (1/10 da safinamida principal) e, como é metabolizado em metabolitos secundários e terciários, é pouco provável que tenha qualquer relevância clínica.

A safinamida inibe transitoriamente a BCRP no intestino delgado (ver secção 4.5). Em concentrações de 50 μM , a safinamida inibiu a OATP1A2 e a OATP2P1. As concentrações plasmáticas relevantes da safinamida são substancialmente inferiores, por conseguinte, é pouco provável uma interação clinicamente relevante com substratos coadministrados destes transportadores. O NW-1153 não é um inibidor de OCT2, MATE1, ou MATE2-K em concentrações de até 5 μM .

Linearidade/não-linearidade

A farmacocinética da safinamida é linear após doses únicas e doses repetidas. Não foi observada qualquer dependência do tempo.

Eliminação

A safinamida é submetida a uma transformação metabólica quase total (<10% da dose administrada foi detetada inalterada na urina). A radioatividade relacionada com a substância foi amplamente excretada na urina (76%) e, em menor extensão, nas fezes (1,5%) após 192 horas. A semivida de eliminação terminal da radioatividade total foi de aproximadamente 80 h.

A semivida de eliminação da safinamida é de 20-30 horas. O estado estacionário é alcançado no período de uma semana.

Doentes com compromisso hepático

A exposição à safinamida em doentes com doença hepática ligeira aumentou de forma marginal (30% na AUC), ao passo que em doentes com compromisso hepático moderado a exposição aumentou em, aproximadamente, 80% (ver secção 4.2).

Doentes com compromisso renal

O compromisso renal moderado ou grave não alterou a exposição à safinamida, em comparação com indivíduos saudáveis (ver secção 4.2).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Foram observados casos de degenerescência da retina em roedores após a administração repetida de safinamida, resultando numa exposição sistêmica inferior à exposição sistêmica prevista em doentes a quem foi administrada a dose terapêutica máxima. Não foi observada qualquer degenerescência da retina em macacos, apesar de a exposição sistêmica ter sido superior à dos roedores ou em doentes a quem foi administrada a dose máxima humana.

Estudos a longo prazo realizados em animais demonstraram a ocorrência de convulsões (1,6 a 12,8 vezes a exposição clínica em humanos, com base na AUC plasmática). Foi apenas observada hipertrofia hepática e alterações a nível adiposo nos fígados de roedores, com exposições semelhantes à exposição em humanos. Foi observada fosfolipidose, principalmente nos pulmões de roedores (com exposições semelhantes à exposição em humanos) e em macacos (com uma exposição superior a 12 vezes à exposição em humanos).

A safinamida não apresentou um potencial genotóxico em sistemas *in vivo* e em vários sistemas *in vitro* utilizando bactérias ou células de mamíferos.

Os resultados obtidos a partir de estudos de carcinogenicidade em ratinhos e ratos não apresentaram qualquer evidência de potencial tumorigénico relacionado com a safinamida com exposições sistêmicas até 2,3 a 4,0 vezes, respetivamente, a exposição sistêmica prevista para doentes que receberem a dose terapêutica máxima.

Estudos de fertilidade realizados em ratos fêmea apresentaram um número reduzido de implantações e corpos lúteos em exposições 3 vezes superiores à exposição prevista nos humanos. Ratos macho apresentaram uma morfologia anormal menor e uma redução na velocidade das células do esperma para exposições 1,4 vezes superiores à exposição prevista nos humanos. A fertilidade dos ratos macho não foi afetada.

Em estudos de desenvolvimento embrionário e fetal realizados em ratos e coelhos, ocorreram malformações induzidas pela safinamida para exposições 2 e 3 vezes superiores à exposição clínica em humanos, respetivamente. A associação de safinamida com levodopa/carbidopa resultou em efeitos aditivos nos estudos de desenvolvimento embrionário e fetal, com uma incidência de anomalias no esqueleto fetal superior à observada com ambos os tratamentos administrados isoladamente.

Num estudo de desenvolvimento pré e pós-natal realizado em ratos, foi observada mortalidade das crias, ausência de leite no estômago e hepatotoxicidade neonatal para níveis posológicos semelhantes à exposição clínica prevista. Os efeitos tóxicos no fígado e sintomas que os acompanham, tais como pele e crânio amarelo/laranja em crias expostas à safinamida durante a lactação são mediados principalmente através da exposição no útero, ao passo que a exposição através do leite materno teve apenas um impacto menor.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina
Crospovidona tipo A
Estearato de magnésio
Sílica coloidal anidra

Revestimento por película

Hipromelose
Macrogol (6000)
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro vermelho (E172)
Mica (E555)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagens “blister” de PVC/PVDC/alumínio com 14, 28, 30, 90 e 100 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Xadago 50 mg comprimidos revestidos por película

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 comprimidos revestidos por película

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. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 24 de fevereiro de 2015

Data da última renovação: 19 de setembro de 2019

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 2
D-73614 Schorndorf
Alemanha

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM – comprimidos revestidos por película****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Xadago 50 mg comprimidos revestidos por película
safinamida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém metanossulfonato de safinamida equivalente a 50 mg de safinamida

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

14 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película
90 comprimidos revestidos por película
100 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

xadago 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Xadago 50 mg comprimidos
safinamida

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Zambon S.p.A.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM – comprimidos revestidos por película****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Xadago 100 mg comprimidos revestidos por película
safinamida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém metanossulfonato de safinamida equivalente a 100 mg de safinamida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

14 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película
90 comprimidos revestidos por película
100 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

xadago 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Xadago 100 mg comprimidos
safinamida

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Zambon S.p.A.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente
Xadago 50 mg comprimidos revestidos por película
Xadago 100 mg comprimidos revestidos por película
safinamida

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Xadago e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Xadago
3. Como tomar Xadago
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Xadago
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Xadago e para que é utilizado

Xadago é um medicamento que contém a substância ativa safinamida. Atua para aumentar o nível no cérebro de uma substância designada dopamina, a qual está envolvida no controlo do movimento e que está presente em níveis reduzidos no cérebro de doentes com doença de Parkinson. Xadago é utilizado para o tratamento da doença de Parkinson em adultos.

Em doentes numa fase intermédia a tardia da doença, que apresentam súbitas oscilações entre um período de boa função motora (período “ON”) e um período com dificuldades de movimentação (período “OFF”), Xadago é tomado em conjunto com uma dose estável de um medicamento designado levodopa, que é utilizado isoladamente ou em combinação com outros medicamentos para a doença de Parkinson.

2. O que precisa de saber antes de tomar Xadago

Não tome Xadago:

- se tem alergia à safinamida ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- Se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:
 - inibidores da monoaminoxidase (MAO), tais como selegilina, rasagilina, moclobamida, fenelzina, isocarboxazida, tranilcipromina (por ex., para o tratamento da doença de Parkinson ou depressão ou utilizados para qualquer outra doença).
 - petidina (um analgésico forte).Deve aguardar, pelo menos, 7 dias após a interrupção do tratamento com Xadago antes de iniciar um tratamento com inibidores da MAO ou petidina.
- Se lhe tiver sido dito que sofre de problemas de fígado graves.
- Se tiver uma doença dos olhos que o possa colocar em risco de potenciais danos na retina (as camadas sensíveis à luz na parte de trás do olho), por ex., albinismo (falta de pigmentação na pele e nos olhos), degeneração da retina (perda de células da camada sensível à luz na parte de trás do olho) ou uveíte (inflamação dentro do olho), retinopatia hereditária (distúrbios

hereditários da visão) ou retinopatia diabética progressiva (uma diminuição progressiva da visão devida a diabetes).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Xadago

- Se tiver problemas de fígado.
- Os doentes e os prestadores de cuidados devem ser alertados para o facto de que determinados comportamentos compulsivos, tais como compulsões, pensamentos obsessivos, jogo patológico (vício em jogar), aumento da libido (aumento do desejo sexual), hipersexualidade, comportamento impulsivo e compras ou gastos compulsivos têm sido relatados com outros medicamentos para a doença de Parkinson.
- Quando Xadago é utilizado em associação com a levodopa pode ocorrer agravamento de movimentos bruscos incontroláveis.

Crianças e adolescentes

Xadago não é recomendado para utilização em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade, devido à falta de dados sobre a eficácia e a segurança nesta população.

Outros medicamentos e Xadago

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Aconselhe-se junto do seu médico antes de tomar qualquer um dos medicamentos que se seguem juntamente com Xadago:

- Medicamentos para a constipação ou tosse que contenham dextrometorfano, efedrina ou pseudoefedrina.
- Medicamentos designados por inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) normalmente utilizados para tratar transtornos de ansiedade e alguns distúrbios de personalidade (p., ex., fluoxetina ou fluvoxamina).
- Medicamentos designados inibidores da recaptção da serotonina e da norepinefrina (IRSN) utilizados no tratamento de depressão grave e outros transtornos do humor como, por exemplo, a venlafaxina.
- Medicamentos para o colesterol alto, como rosuvastatina, pitacastatia, pravastatina
- Antibióticos da família das fluoroquinolonas, como a ciprofloxacina
- Medicamentos que afetem o sistema imunitário, como o metotrexato
- Medicamentos para tratar o carcinoma metastático, como o topotecano
- Medicamentos para tratar as dores e a inflamação, como o diclofenac
- Medicamentos para tratar a diabetes tipo 2, como gliburida, metformina
- Medicamentos para tratar infeções virais, como aciclovir, ganciclovir

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Gravidez

Xadago não deve ser utilizado durante a gravidez ou por mulheres com potencial para engravidar que não utilizem métodos contraceptivos adequados.

Amamentação

É provável que Xadago seja excretado no leite humano. Xadago não deve ser utilizado durante a amamentação.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Durante o tratamento com safinamida, podem surgir sonolência e tonturas; deve ter cuidado aquando da utilização de máquinas perigosas e a condução, até ter certeza razoável de que Xadago não o afeta de forma alguma.

Aconselhe-se junto do seu médico antes de conduzir ou utilizar máquinas.

3. Como tomar Xadago

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

A dose inicial recomendada de Xadago é um comprimido de 50 mg que pode ser aumentada para um comprimido de 100 mg, tomado com água uma vez por dia, de preferência de manhã, por administração oral. Xadago pode ser tomado com ou sem alimentos.

Se tiver uma função hepática moderadamente reduzida, não deve tomar uma dose superior a 50 mg por dia; o seu médico dir-lhe-á se isto se aplicar a si.

Se tomar mais Xadago do que deveria

Se tomar demasiados comprimidos de Xadago, pode desenvolver tensão arterial elevada, ansiedade, confusão, esquecimento, sonolência, sensação de desmaio, indisposição ou sensação de mal-estar, pupilas dilatadas ou movimentos bruscos involuntários. Contacte imediatamente o seu médico e leve a embalagem de Xadago consigo.

Caso se tenha esquecido de tomar Xadago

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Salte a dose esquecida e tome a dose seguinte à hora a que o costuma fazer.

Se parar de tomar Xadago

Não pare de tomar Xadago sem falar primeiro com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Procure aconselhamento médico em caso de crise hipertensiva (tensão arterial muito alta, colapso), síndrome neuroléptica maligna (confusão, suores, rigidez muscular, hipertermia, aumento dos níveis sanguíneos da enzima creatina quinase), síndrome de serotonina (confusão, hipertensão, rigidez muscular, alucinações) e hipotensão.

Os efeitos secundários que se seguem foram notificados em doentes numa fase intermédia a tardia da doença de Parkinson (doentes a tomar safinamida enquanto terapêutica adjuvante da levodopa administrada isolada ou com outros medicamentos para a doença de Parkinson):

Frequentes:(podem afetar até 1 em 10 pessoas): Insónia, dificuldade em efetuar movimentos voluntários, sentir-se sonolento, tonturas, dor de cabeça, agravamento da doença de Parkinson, turvação do cristalino dos olhos, queda da tensão arterial ao levantar-se, náuseas, quedas.

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas): infeção urinária, cancro da pele, baixo nível de ferro no seu sangue, baixa contagem de glóbulos brancos, anomalia dos glóbulos vermelhos, diminuição do apetite, elevado teor de gordura no sangue, aumento do apetite, elevado teor de açúcar no sangue, ver coisas que não existem, sentir-se triste, sonos anormais, medo e preocupação, estado de confusão, oscilações de humor, aumento do interesse em sexo, pensamento e percepção anormal, agitação, perturbação do sono, dormência, instabilidade, perda de sensação, contração muscular anormal sustentada, desconforto da cabeça, dificuldade em falar, desmaios, problemas de memória, turvação da visão, ponto cego na visão, visão dupla, aversão à luz, distúrbios da camada sensível à luz por trás do seu olho, vermelhidão dos olhos, aumento da pressão no olho, sensação do ambiente a

andar à roda, sensação do coração a bater, batimento cardíaco rápido, batimento cardíaco irregular, batimento cardíaco lento, tensão arterial alta, tensão arterial baixa, veias que se tornam dilatadas e tortuosas, tosse, dificuldade a respirar, corrimento nasal, prisão de ventre, azia, vômitos, boca seca, diarreia, dor abdominal, sensação de ardor no estômago, gases, sensação de saciedade, babar-se, ferida na boca, suores, comichão generalizada, sensibilidade à luz, vermelhidão da pele, dor lombar, dor nas articulações, câibras, rigidez, dor nas pernas ou braços, fraqueza muscular, sensação de peso, aumento da frequência em urinar à noite, dor ao urinar, dificuldade em ter relações sexuais nos homens, cansaço, sentir-se fraco, marcha instável, inchaço dos seus pés, dor, sentir-se quente, perda de peso, ganho de peso, análises sanguíneas anormais, elevado teor de gordura no seu sangue, aumento de açúcar no seu sangue, ECG anormal, teste da função hepática anormal, testes à urina anormais, diminuição da tensão arterial, aumento da tensão arterial, teste ocular anormal, fratura do seu pé.

Raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas): pneumonia, infeção na pele, dor de garganta, alergia nasal, infeção dentária, infeção vírica, problemas/massas cutâneas não cancerosas, anomalias dos glóbulos brancos, perda de peso grave e fraqueza, aumento de potássio no sangue, desejos incontroláveis, alterações da consciência, desorientação, percepção errada das imagens, redução do interesse em sexo, pensamentos dos quais não se consegue abstrair, sentir que está a ser perseguido, ejaculação prematura, vontade incontrolável de dormir, medo de situações sociais, pensamentos suicidas, falta de jeito, distrair-se facilmente, perda do paladar, reflexos fracos/lentos, dor que irradia nas pernas, desejo contínuo de mover as pernas, sentir-se sonolento, anomalias oculares, diminuição progressiva da visão devido a diabetes, aumento da produção de lágrimas, cegueira noturna, visualização cruzada, ataque cardíaco, estreitamento dos vasos sanguíneos, tensão arterial alta grave, sensação de aperto no peito, dificuldade em falar, dificuldade em engolir/dor ao engolir, úlcera péptica, regurgitação, hemorragia no estômago, icterícia, queda de cabelo, formação de bolhas, alergia cutânea, condições cutâneas, nódoas negras, pele descamada, suores noturnos, dor cutânea, descoloração da pele, psoríase, pele escamosa, inflamação das articulações espinais devido a distúrbio autoimune, dor nas partes laterais do tronco, inchaço das articulações, dor musculoesquelética, dor muscular, dor no pescoço, dor nas articulações, quisto na articulação, desejo incontrolável de urinar, aumento da frequência em urinar, passagem de células de pus na urina, hesitação urinária, problema na próstata, dor mamária, diminuição do efeito do medicamento, intolerância medicamentosa, sentir frio, sentir-se mal, febre, secura da pele, dos olhos e boca, análises sanguíneas anormais, febre, sopro no coração, testes cardíacos anormais, hematomas/inchaço após uma lesão, bloqueio de um vaso sanguíneo devido a gordura, lesão na cabeça, lesão na boca, lesão esquelética, jogar.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Xadago

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem e no blister após “VAL”.

O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Xadago

- A substância ativa é a safinamida. Cada comprimido contém 50 mg ou 100 mg de safinamida (sob a forma de metanossulfonato).
- Os outros componentes são:
 - Núcleo do medicamento: celulose microcristalina, crospovidona tipo A, estearato de magnésio, sílica coloidal anidra
 - Revestimento do comprimido: hipromelose, macrogol (6000), dióxido de titânico (E171), óxido de ferro vermelho (E172), mica (E555).

Qual o aspeto de Xadago e conteúdo da embalagem

Xadago 50 mg são comprimidos revestidos por película de 7 mm de diâmetro, de cor laranja a acobreada, redondos, bicôncavos com brilho metálico, com a inscrição “50” gravada num dos lados.

Xadago 100 mg são comprimidos revestidos por película de 9 mm de diâmetro, de cor laranja a acobreada, redondos, bicôncavos com brilho metálico, com a inscrição “100” gravada num dos lados.

Xadago é fornecido em embalagens com 14, 28, 30, 90 ou 100 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Zambon S.p.A.
Via Lillo del Duca 10
20091 Bresso (MI)
Itália
Tel: +39 02665241
Fax: +39 02 66501492
E-mail:

Fabricante

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 2
D- 73614 Schorndorf
Alemanha

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

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

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

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

Danmark/Norge/Suomi/Finland/Sverige

Zambon Sweden, Filial of Zambon Nederland B.V.
Tlf/Puh/Tel: + 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

Este folheto foi revisto pela última vez em:

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.