

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xadago 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid.
Xadago 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Xadago 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab safinamiidmetaansulfonaati, mis vastab 50 mg safinamiidile.

Xadago 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab safinamiidmetaansulfonaati, mis vastab 100 mg safinamiidile.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett)

Xadago 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

Oranž kuni vasetooni metalse läikega ümmargune kaksiknõgus 7 mm läbimõõduga õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on surutrükis "50".

Xadago 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

Oranž kuni vasetooni metalse läikega ümmargune kaksiknõgus 9 mm läbimõõduga õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on surutrükis "100".

4. KLIINILISED ANDMED

4.1. Näidustused

Xadago on näidustatud idiopaatilise Parkinsoni tõve (PT) raviks täiskasvanud patsientidel täiendava ravimina levodopa (L-dopa) stabiilsele annusele eraldi või kombineerituna teiste PT ravimitega keskmise raskusega kuni väljakujunenud haigusega patsientidel, kellel esineb ravitoime kõikumisi.

4.2. Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Safinamiidi algannus on 50 mg ööpäevas. Päevast annust võib suurendada 100 mg-ni ööpäevas vastavalt individuaalsele kliinilisele vajadusele.

Kui ravimi annus jääb võtmata, siis tuleb järgmine annus manustada tavalisel ajal järgmisel päeval.

Eakad

Annuse kohandamine eakatel patsientidel ei ole vajalik.

Safinamiidi kasutamise kogemused üle 75-aastastel patsientidel on piiratud.

Maksakahjustus

Safinamiid on vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidele (vt lõik 4.3). Annuse kohandamine kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole vajalik. Väiksem annus - 50 mg ööpäevas on soovitatav mõõduka maksakahjustusega patsientidele. Kui patsientide maksakahjustus progresseerub mõõdukast raskeks, tuleb safinamiidi kasutamine lõpetada (vt lõik 4.4).

Neerukahjustus

Annuse kohandamine neerukahjustusega patsientidel ei ole vajalik.

Lapsed

Safinamiidi ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

Safinamiidi tuleb võtta koos veega.

Safinamiidi võib võtta koos toiduga või ilma.

4.3. Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Samaaegne ravi teiste monoamiini oksüdaasi (MAO) inhibiitoritega (vt lõik 4.4 ja 4.5).

Samaaegne ravi petidiiniga (vt lõik 4.4 ja 4.5).

Kasutamine raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 4.2).

Kasutamine albinismiga patsientidel, retinaalse degeneratsiooni, uveiidi, päriliku retinopaatia või raske progressiivse diabeetilise retinopaatia korral (vt lõik 4.4 ja 5.3).

4.4. Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldine hoiatus

Üldjuhul võib safinamiidi kasutada koos selektiivse serotoniini tagasihaarde inhibiitoritega (SSRI), võttes väikseimat toimivat annust ning jälgides, et ei tekiks serotoniinergilisi sümptomeid. Eriti tuleb vältida safinamiidi ning fluoksetiini või fluvoksamiini samaaegset kasutamist või kui samaaegne ravi on vajalik, tuleks neid ravimeid kasutada väikestes annustes (vt lõik 4.5). Puhastusperiood, mis vastab eelnevalt kasutatud SSRI viiele poolväärtusajale, peab eelnema safinamiidiga ravi alustamisele.

Vähemalt 7 päeva peab olema möödunud safinamiidiga ravi lõpetamisest kui alustatakse ravi MAO inhibiitorite või petidiiniga (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Safinamiidi manustamisel koos ravimitega, mis on BCRP (*breast cancer resistance protein*) substraadid, vt konkreetse ravimiparaadi ravimi omaduste kokkuvõtet.

Maksakahjustus

Tuleb olla ettevaatlik, kui alustatakse ravi safinamiidiga mõõduka maksakahjustusega patsientidel. Kui patsientide maksakahjustus progresseerub mõõdukast raskeks, tuleb ravi safinamiidiga lõpetada (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 5.2).

Patsientidel, kellel on esinenud võrkkesta haigusi, võib tekkida võrkkesta degeneratsioon.

Safinamiidi ei tohi manustada patsientidele, kellel on esinenud oftalmoloogilisi haiguslikke seisundeid, kuna see suurendab võimalikku võrkkesta kahjustuse riski (nt patsiendid, kelle suguvõsas on esinenud pärilikke võrkkesta haigusi, või patsiendid, kellel on esinenud uveiti), vt lõigud 4.3 ja 5.3.

Impulsi kontrolli häired (IKH)

Impulsi kontrolli häired võivad esineda dopamiini agonistide ja/või dopaminergiliste ravimitega ravitud patsientidel. Mõningatel juhtudel on impulsi kontrolli häireid täheldatud ka teiste MAO inhibiitorite kasutamisel. Ravi safinamiidiga ei ole seostatud impulsi kontrolli häirete ilmemise sagenemisega. Patsiente ja hooldajaid tuleb teavitada IKH-de käitumuslikest sümptomitest, mida on täheldatud MAO inhibiitoritega ravitud patsientidel, kaasa arvatud krambid, kinnismõtted, patoloogiline hasartmängusõltuvus, suurenenud libiido, hüperseksuaalsus, impulsiivne käitumine ning kompulsiiivne raha kulutamine või ostlemine.

Dopaminergiliste ravimite kõrvaltoimed

Safinamiid, kasutatuna lisaks levodopale, võib levodopa kõrvalnähte võimendada ning eelnevalt esinenud düskineesia võib ägeneda, mis nõuab levodopa annuse vähendamist. Seda efekti ei täheldatud, kui safinamiidi kasutati Parkinsoni tõve varases staadiumis olevate patsientide puhul lisaks dopamiini agonistidele.

4.5. Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakodünaamilised ravimite koostoimed *in vivo* ja *in vitro*

MAO inhibiitorid ja petidiin

Safinamiidi ei tohi manustada koos teiste MAO inhibiitoritega (sh moklobemiid), kuna see võib põhjustada mitteselektiivset MAO inhibeerimist, mis võib viia hüpertensiivse kriisini (vt lõik 4.3).

On teatatud tõsistest kõrvaltoimetest petidiini ja MAO inhibiitorite samaaegsel kasutamisel. Kuna see võib olla klassiefekt, on safinamiidi ja petidiini samaaegne kasutamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

On teatatud koostoimetest MAO inhibiitorite ja sümpatomimeetiliste ravimite samaaegsel kasutamisel. Võttes arvesse safinamiidi MAO inhibeerivat toimet, tuleb safinamiidi ja sümpatomimeetikumide, mida sisaldavad näiteks nasaalsed ja oraalsed dekongestandid, samuti külmetushaiguste korral kasutatavad ravimid, mis sisaldavad efedriini või pseudoefedriini, samaaegsesse manustamisse suhtuda ettevaatlikkusega (vt lõik 4.4).

Dekstrometorfaan

On teatatud koostoimetest deksrometorfaani ja mitteselektiivsete MAO inhibiitorite samaaegsel kasutamisel. Võttes arvesse safinamiidi MAO inhibeerivat toimet, ei ole safinamiidi ja deksrometorfaani samaaegne manustamine soovitatav või kui samaaegne ravi on vajalik, tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.4).

Antidepressandid

Safinamiidi ja fluoksetiini või fuvoksamiini samaaegset kasutamist tuleb vältida (vt lõik 4.4), kuna SSRI-de ja deksrometorfaani kasutamisel koos MAO inhibiitoritega on esinenud (küll harva) tõsiseid kõrvalmõjusid (nt serotoniinisündroom). Vajadusel peab neid ravimeid kasutama väikseima toimiva annusena. Enne safinamiidiga ravi alustamist tuleb arvestada puhastusperioodiga, mis vastab eelnevalt kasutatud SSRI viiele poolväärtusajale.

On teatatud tõsistest kõrvaltoimetest selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitorite (SSRI-d), serotoniini norepinefriini tagasihaarde inhibiitorite (SNRI-d), tritsükliliste/tetratsükliliste antidepressantide ja MAO inhibiitorite samaaegsel kasutamisel (vt lõik 4.4). Võttes arvesse safinamiidi selektiivset ja tagasipöörduvat MAO-B inhibeerivat toimet, võib antidepressante manustada, kuid võimalikult väikestes annustes.

In vivo ja *in vitro* farmakokineetilised ravimite koostoimed

Safinamiid võib põgusalt inhibeerida BCRP-d *in vitro*. Ravimite koostoimete uuringutes täheldati inimestel rosuvastatiiniga nõrka koostoimet (AUC suurenemine 1,25 kuni 2,00 korda), kuid

diklofenakiga olulist koostoimet ei täheldatud. Safinamiidi ja ravimite, mis on BCRP substraadid (nt rosuvastatiin, pitavastatiin, pravastatiin, tsiprofloksatsiin, metotreksaat, topotekaan, diklofenak või glübüriid), koos manustamisel on soovitatav patsiente jälgida ja määrata nende ravimi omaduste kokkuvõtete põhjal kindlaks annuse kohandamise vajalikkus.

Safinamiid eritub peaaegu täielikult metabolismi teel, suuresti suure sidumisvõimega amidaaside abil, mida pole veel iseloomustatud. Safinamiid eritub peamiselt uriiniga. Inimese maksa mikrosoomides (IMM) näib N-dealkülatsiooni aste olevat katalüüsitud CYP3A4 poolt, kuna safinamiidi kliirens inimese maksa mikrosoomides inhibeeritakse 90% ulatuses ketokonasooli poolt.

Safinamiid inhibeerib OCT1 *in vitro* kliiniliselt olulistel kontsentratsioonidel portaalveenis. Seetõttu tuleb olla ettevaatlik safinamiidi samaaegsel kasutamisel ravimitega, mis on OCT1 substraadid ja mille T_{max} on safinamiidiga sarnane (2 tundi) (nt metformiin, atsükloviir, gantsükloviir), sest selle tulemusena võib nende substraatide kontsentratsioon suurened.

Metaboliit NW-1153 on OAT3-e substraat kliiniliselt olulistel kontsentratsioonides. Safinamiidiga samaaegselt manustatud ravimid, mis on OAT3-e inhibiitorid, võivad vähendada NW-1153-e kliirensit ning seeläbi suurendada selle plasmakontsentratsiooni. NW-1153-e plasmakontsentratsioon on madal (1/10 muutumatul kujul safinamiidist). Sellel potentsiaalsel tõusul puudub suure tõenäosusega kliiniline olulisus, kuna metaboolse raja esimene saadus NW-1153 muutub edasi sekundaarseteks ja tertsiaarseteks metaboliitideks.

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6. Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Safinamiidi ei tohi kasutada fertiilses eas naised, kui ei kasutata efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Safinamiidi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Xadago't ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Kättesaadavad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed on näidanud safinamiidi eritumist piima (vt täpsemalt lõik 5.3).

Ohtu imikule ei saa välistada. Xadago't ei tohi kasutada imetamise ajal.

Fertiilsus

Loomkatsed on näidanud, et safinamiidi ravi kahjustab emaste rottide paljunemisvõimet ning põhjustab muutusi sperma kvaliteedis. Isaste rottide viljakust see ei mõjuta (vt lõik 5.3).

4.7. Toime reaktsioonikiirusele

Ravi ajal safinamiidiga võib tekkida unisust ja pearinglust, seetõttu tuleb patsiente hoiatada ohtlike masinate, sh mootorsõidukite käsitsemise eest, kuni nad on piisavalt kindlad, et safinamiid ei mõju neile halvasti.

4.8. Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Ravi ajal safinamiidiga tekkis kõige sagedamini kõrvaltoimena düskineesiat patsientidel, kes kasutasid koos ainult L-dopaga või koos teiste Parkinsoni tõve ravimitega

SSRI-de, SNRI-de, tritsükliliste/tetratsükliliste antidepressantide ja MAO inhibiitorite koostoimel võib tekkida tõsiseid kõrvaltoimeid, nagu hüpertensiivne kriis (kõrge vererõhk, teadvusekadu), maligne neuroleptiline sündroom (segadus, higistamine, lihasjäikus, hüpertermia, kreatiinfosfokinaasi tõus), serotoniini sündroom (segadus, hüpertensioon, lihasjäikus, hallutsinatsioonid) ja hüpotensioon. MAO-inhibiitorite puhul on täheldatud ravimite koosmõju sümpatomimeetiliste ravimite samaaegsel manustamisel.

Impulsi kontrolli häired; patoloogiline hasartmängude mängimine, suurenenud libiido, hüperseksuaalsus, kompulsivne raha kulutamine või asjade ostmise, söömishood ja kompulsivne söömine võivad esineda naistel, keda on ravitud dopamiini agonistidega ja/või teiste dopamiinergiliste ravimitega.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Allpool olev tabel sisaldab kõiki kõrvaltoimeid, mida kliiniliste uuringute käigus peeti ravimiga seotuks.

Kõrvaltoimete esinemissageduse konventsioon: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harva
Infektsioonid ja infestatsioonid			Kuseteede infektsioon	Bronhopneumoonia, furunkul, nasofarüngiit, püoderma, riniit, hambapõletik, viirusnakkus
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)			Basaalrakuline kartsinoom	Acrochordon, melanotsüütneevus, seborroiline keratoos, nahapapilloom
Vere ja lümfisüsteemi häired			Aneemia, leukopeenia, kõrvalekalded punaste vereliblede arvus	Eosinofiilia, lümfopeenia
Ainevahetus- ja toitumishäired			Isu vähenemine, hüpertriglütserideemia, isu suurenemine, hüperkolesteroleemia, hüperglükeemia	Kahheksia, hüperkaleemia

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harva
Psühhiaatrilised häired		Unetus	Hallutsinatsioonid, depressioon, ebatavalised unenäod, ärevus, meeltesegadus, emotsionaalne labiilsus, suurenenud libiido, psühhootiline häire, rahutus, unehäire	Sundkäitumine, deliirium, orienteerumisvõime häired, illusioon, impulsiivne käitumine, vähenenud libiido, kinnisideed, paranoia, enneaegne ejakulatsioon, äkilised uinumised, sotsiaalsofoobia, suitsidaalsed kalduvused
Närvisüsteemi häired		Düskineesia somnolentsus, pearinglus, peavalu, Parkinsoni tõbi	Paresteesia, tasakaaluhäire, hüpesteesia, düstoonia, ebamugavustunne peas, düsartria, sünnkoop, kognitiivne häire	Koordinatsioonihäired, tähelepanuhäired, düsgeusia, hüporefleksia, radikulaarne valu, rahutute jalgade sündroom, sedatsioon
Silma kahjustused		Katarakt	Hägune nägemine, skotoom, diploopia, fotofoobia, võrkkesta häire, konjunktiviit, glaukoom	Amblüopia, kromatopsia, diabeetiline retinopaatia, erütropsia, verejooks silmas, silmavalu, silmalaugude turse, hüpermetroopia, keratiit, suurenenud pisaraeritus, kanapimesus, papilliödeem, presbüopia, strabism
Kõrva ja labürindi kahjustused			Vertiigo	
Südame häired			Südamepekslemine, tahhükardia, siinusbradükardia, arütmia	Müokardiinfarkt
Vaskulaarsed häired		Ortostaatiline hüpotensioon	Hüpertensioon, hüpotensioon, varikoossed veenid	Arteriaalne spasm, ateroskleroos, hüpertensiivne kriis
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			Köha, düspnoe, nohu	Bronhospasm, düsfoonia, orofarüngeaalne valu, orofarüngeaalne spasm

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harva
Seedetrakti häired		Iiveldus	Kõhukinnisus, düspepsia, oksendamine, suukuivus, kõhulahtisus, kõhuvalu, gastriit, kõhupuhitus, pinge kõhus, suurenenud süljeeritus, gastroösofageaalne refluks, aftoosne stomatiit	Maohaavand, öökimine, seedetrakti ülaosa verejooks
Maksa ja sapiteede häired				Hüperbilirubineemia
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			hüperhidroos, üldine sügelus, fotosensitiivsus, erüteem	Alopeetsia, villid, kontaktdermatiit, dermatoos, ekhümoos, lihhenoidne keratoos, öine higistamine, nahavalu, pigmentatsioonihäired, psoriaas, seborroiline dermatiit
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused			Seljavalu, lihasspasmid, lihasjäikus, valu jäsemetes, lihasnõrkus, raskustunne	Anküloseeriv spondüliit, külje valu, liigeste turse, lihasskeleti valu, müalgia, kaelavalu, osteoartriit, sünoviaalne tsüst
Neerude ja kuseteede häired			Noktuuria, Düsuuria	Uriinipakitsus, polüuuria, püuuria, kõhklused urineerimisel
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired			Ereksioonihäired	Healoomuline eesnäärme hüperplaasia, rinnanäärmete häired, rinnanäärme valu
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			Väsimus, astenia, kõnnihäired, perifeerne ödeem, valu, palavikutunne	Vähenenud ravimi toime, ravimi talumatus, külmatunne, halb enesetunne, püreksia, kseroos

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harva
Uuringud			Kehakaalu langus, kehakaalu tõus, kreatiin fosfokinaasi tõus veres, triglütseriidide tõus veres, vere glükoosisisalduse tõus, vere urea tõus, aluselise fosfataadi tõus veres, vere bikarbonaadi tõus, vere kreatiini tõus, elektrokardiogrammis pikenenud QT, normist erinev maksafunktsioonide uuringu tulemus, normist erinevad uriinianlüüsi tulemused, kõrgeenenud vererõhk, madal vererõhk, kõrvalekaldeid silmauuringu tulemustes	Kaltsiumi vähenemine veres, kaaliumi vähenemine veres, kolesterooli vähenemine veres, kehatemperatuuri tõus, südamekahinad, normist erinevad koormustesti tulemused, hematokriti vähenemine, hemoglobiini vähenemine, rahvusvahelise normaliseeritud suhtearvu vähenemine, lümfotsüütide arvu vähenemine, vereliistakute arvu vähenemine, väga väikese tihedusega lipoproteiini sisaldus veres tõusnud
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused		Kukkumine	Jalaluumurd	Kontusioon, veresoonte blokeerumine rasvade tõttu, peavigastus, suuvigastus, luustiku vigastus
Sotsiaalsed tingimused				Hasartmängudega tegelemine

Valitud ravimi kõrvaltoimete kirjeldus

Düskineesiat esines ravi varajases faasis, seda hinnati “tõsiseks” ning viis väga väheste patsientide (ligikaudu 1,5%) ravimi manustamise lõpetamiseni ning ei vajanud annuse vähendamist ühegi patsiendi puhul.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9. Üleannustamine

Ühel patsiendil, kes eeldatavasti manustas ühe kuu jooksul rohkem kui 100 mg ööpäevas, täheldati segasuse sümptomeid, unisust, hajameelsust ning laienenud pupille. Need sümptomid kadusid ilma tagajärgedeta pärast ravimi võtmise katkestamist.

Safinamiidi tahtliku või mittetahtliku üleannustamisega kaasnevate sündmuste muster ja sümptomid on seotud selle farmakodünaamikaga: MAO-B inhibitsioon koos toimest sõltuvate Na⁺ kanalite inhibeerimisega. MAO-B liigse inhibitsiooni (dopamiini taseme suurenemine) sümptomid võivad olla

kas hüpertensioon, posturaalne hüpotensioon, hallutsinatsioonid, ärrituvus, iiveldus, oksendamine ja düskineesia.

Teadaolevalt ei ole safinamiidi jaoks antidooti või safinamiidi üleannustamise korral spetsiaalset ravi. Kui toimub oluline üleannustamine, tuleb ravi safinamiidiga katkestada ja täiendavat ravi tuleb manustada vastavalt kliinilisele näidustusele.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1. Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Parkinsonivastased ained, monoamiini oksüdaasi B (MAO-B) inhibiitorid,
ATC kood: N04BD03

Toimemehhanism

Safinamiid toimib läbi nii dopaminergilise kui mittedopaminergilise toimemehhanismi. Safinamiid on selektiivne ja tagasipöörduv monoamiini oksüdaasi B (MAO-B) inhibiitor, mis põhjustab dopamiini ekstratsellulaarset taseme tõusu striatumis. Safinamiidi seostatakse voltaaž-sõltuvate naatriumi (Na⁺) kanalite olekust sõltuva inhibitsiooniga ja stimuleeritud glutamaatide vabanemise moduleerimisega. Andmed selle kohta, mis ulatuses mitte-dopamiinergiline mõju mõjutab üldist efekti, puuduvad.

Farmakodünaamilised toimed

Parkinsoni tõvega patsientidega läbiviidud uuringute tulemusena välja töötatud populatsiooni PK mudelid näitavad, et safinamiidi farmakokineetiline ja farmakodünaamiline toime ei sõltu vanusest, soost, kehakaalust, neerude funktsioonist, levodopa kasutamisest, mis viitab sellele, et nende muutujate põhjal ei ole tarvis annuseid muuta.

Parkinsoni tõvega patsientidega läbiviidud platseebo kontrolliga uuringute kõrvaltoimeid puudutavate andmete ühine analüüs näitab, et safinamiid ning paljude nende patsientide poolt sagedamini kasutatavate ravimite (antihüpertensiivsed, beeta-blokaatorid, kolesterooli langetavad, mittesteroidsed põletikuvastased ravimid, prootonpumba inhibiitorid, antidepressandid jne) samaaegne manustamine ei suurenda kõrvaltoimete esinemise riski. Uuringuid ei stratifitseeritud kaasravimite seisukohalt ning nende ravimite kohta ei viidud läbi koostoime randomiseeritud uuringuid.

Kliiniline efektiivsus

Uuringud keskmise raskusega kuni väljakujunenud haigusega PT patsientidega

Safinamiidi efektiivsust lisaravimina keskmise raskusega kuni väljakujunenud haigusega PT patsientidel, kellel esines motoorseid fluktuatsioone ja kes võtsid juba L-dopat kas üksi või kombinatsioonis teiste PT ravimitega, hinnati kahes topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus: uuring SETTLE (uuring 27919; 50...100 mg/ööpäev; 24 nädalat) ja uuring 016/018 (50 ja 100 mg/ööpäev; 2-aastane topeltpime platseebokontrolliga uuring).

Esmaseks efektiivsuse näitajaks oli muutus algtasemest lõpp-punkti, mis toimus ON-ajal ja ilma häiriva düskineesiata.

Sekundaarsed efektiivsuse näitajad olid OFF-aeg, ÜPTH II ja III (ühtlustatud Parkinsoni tõve hindamiskaala – osad II ja III) ja üldine kliiniline muutus (*Clinical Global Impression of Change CGI-C*)

Mõlemad, nii SETTLE kui ka 016/018 uuringud näitasid olulist safinamiidi paremust võrreldes platseeboga annustes 50 ja 100 mg/ööpäev nii esmaste kui ka valitud sekundaarsete efektiivsuse

näitajate suhtes nagu on kokku võetud allpool olevas tabelis. Mõju *ON*-ajale võrreldes platseeboga säilis mõlema safinamiidi annuse korral 24-kuulise topeltpimeda raviperioodi lõpuni.

Uuring	016 (24 nädalat)			016/018 (2 aastat)			27919 (SETTLE) (24 nädalat)	
Annus (mg/ööpäev) (a)	Platseebo	Safinamiid		Platseebo	Safinamiid		Platseebo	Safinamiid
		50	100		50	100		50-100 (d)
Randomiseeritud	222	223	224	222	223	224	275	274
Vanus (aastad) (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)
PT kestus (aastad) (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-aeg ilma häiriva düskineesiata (tunnid) (c)								
Algtase (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)
VRK (SV)	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)
VR erinevus vs platseebo		0,5	0,7		0,6	0,7		0,9
95% usalduspiir		[0,1, 0,9]	[0,3, 1,0]		[0,1, 1,0]	[0,2, 1,1]		[0,6, 1,2]
p-väärtus		0,005 4	0,000 2		0,011 0	0,002 8		<0,0001
OFF- aeg (tundides) (c)								
Algtase (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)
VRK (SV)	-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)
VR erinevus vs platseebo		-0,6	-0,7		-0,5	-0,6		-1,0
95% usalduspiir		[-0,9, -0,3]	[-1,0, -0,4]		[-0,8, -0,2]	[-0,9, -0,3]		[-1,3, -0,7]
p-väärtus		0,000 2	<0,0 001		0,002 8	0,000 3		<0,0001
ÜPTH III (c)								
Algtase (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)
VRK (SV)	-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)
VR erinevus vs platseebo		-1,6	-2,3		-1,2	-2,1		-0,9
95% usalduspiir		[-3,0, -0,2]	[-3,7, -0,9]		[-2,6, 0,2]	[-3,5, -0,6]		[-1,8, 0,0]
p-väärtus		0,020 7	0,001 0		0,093 9	0,004 7		0,0514
ÜPTH II (c)								
Algtase (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)
VRK (SV)	-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)
VR erinevus vs platseebo		-0,7	-1,1		-0,6	-1,1		-0,4
95% usalduspiir		[-1,3, -0,0]	[-1,7, -0,5]		[-1,3, 0,0]	[-1,8, -0,4]		[-0,9, 0,0]

Uuring	016 (24 nädalat)			016/018 (2 aastat)			27919 (SETTLE) (24 nädalat)	
Annus (mg/ööpäev) (a)	Platseebo	Safinamiid		Platseebo	Safinamiid		Platseebo	Safinamiid
		50	100		50	100		50-100 (d)
p-väärtus		0,036 7	0,000 7		0,067 6	0,001 0		0,0564
Ravile allumise analüüsid (post-hoc) (e) n(%)								
ON-aja pikenemine ≥60 minutit	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-väärtus		0,023 3	0,012 2		0,030 8	0,148 1		0,0013
≥60 minutit ON-aja pikenemine ja OFF-aja vähenemine ning ≥30% ÜPTH III paranemine	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-väärtus		0,021 6	0,006 1		0,067 1	0,082 7		0,0017
CGI-C: palju/väga palju paremaks muutunud seisundiga patsiendid	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-väärtus (f)		0,001 7	0,000 2		0,096 2	0,057 5		<0,0001
(a) Päevane suunatud annus, (b) Keskmine (standardhälve), (c) valimi (modifitseeritud ravikavatsusega) analüüs; segamudeli korduvmõõtmiste mudel muutuseks algtasemelt lõpp-punkti hõlmab ravi piirkonda ja visiiti kui fikseeritud efekte ja algtaset kui ühismuutujaid; (d) suunatud annus 100 mg/ööpäevas. SV: standardviga, SH: standardhälve. VRK: vähimruutude keskmine, VR: vähimruutude erinevus vs platseebo; (e) valimi analüüs: iga grupi patsientide arv (protsent), kes vastavad ravivastuse definitsioonile (f) ravigruppide riskisuhete hii-ruut-test võrreldes platseeboga kasutades logistilist regressioonimudelit koos fikseeritud ravimi ja riigi mõjuga . modifitseeritud ravikavatsusega valim: uuring 016/018 - platseebo (n=212), safinamiid 50 mg ööpäevas (n=217) ja 100 mg ööpäevas (n=216), ja SETTLE-platseebo (n=270), safinamiid 50...100 mg ööpäevas (n=273).								

Lapsed

Safinamiidi farmakodünaamilist toimet ei ole lastel ja noorukitel hinnatud.

5.2. Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Safinamiid imendub kiiresti pärast suukaudsete annuste ühekordset või korduvat manustamist, saavutades T_{max} ajavahemikus 1,8...2,8 h pärast annustamist tühja kõhuga. Absoluutne biosaadavus on kõrge (95%), mis näitab, et safinamiid imendub pärast suukaudset manustamist peaaegu täielikult ja esmane metabolism on tühine. Tänu heale imendumisele on safinamiid suure läbitavusega aine.

Jaotumine

Jaotusruumala (V_{ss}) on ligikaudu 165 l, mis on 2,5 korda suurem keha ruumalast, mis viitab safinamiidi ulatuslikule jaotumisele väljaspool vereringet. Üldkliirensiks määrati 4,6 l/h, mis liigitab safinamiidi madala kliirensiga aineks.

Safinamiidi seonduvus plasma valkudega on 88...90%.

Biotransformatsioon

Inimestel elimineerub safinamiid peaaegu täielikult metabolismi teel (muutumata kujul safinamiidist <10% eritus uriiniga, seda vahendasid peamiselt tugevad amidaasid, mida pole veel iseloomustatud). *In vitro* eksperimendid viitasid, et amidaaside inhibeerimine inimese hepatotsüütides viis NW-1153-e formatsiooni täieliku supressioonini. Amidaas, mida sisaldavad veri, plasma, seerum, simuleeritud maomahl ja simuleeritud soolenõre ja inimese karboksüülesterasid hCE-1 ja hCE-2 ei vastuta safinamiidi biotransformatsiooni eest NW-1153-ks. Amidaas FAAH suutis NW-1153-e moodustumist katalüüsida vaid väikestel kiirustel. Seega on tõenäoline, et teised amidaasid on seotud NW-1153-ks muundamisega. Safinamiidi metabolism ei sõltu tsütokroom P450-l (CYP) põhinevatel ensüümidel.

Metaboliidi struktuuri väljaselgitamine tõi esile safinamiidi kolm metaboolset rada. Peamine radadest hõlmab endas amiidi osa hüdrolyüütilist oksüdatsiooni, mille tulemuseks on põhimetaboliit 'safinamiidhape' (NW-1153). Teine rada hõlmab eetersideme oksüdatiivset lõhustamist, mille tulemusena tekib 'O-debensüleeritud safinamiid' (NW-1199). Viimasena moodustub 'N-dealküleeritud hape' (NW-1689) kas safinamiidi (väike) või peamise safinamiidhappe metaboliidi (NW-1153) (suur) aminosideme oksüdatiivse lõhustamise tulemusena. 'N-dealküleeritud hape' (NW-1689) konjugeerub glükuroonhappega andes ära oma atsüülglükuroniidi. Ükski neist metaboliitidest ei ole farmakoloogiliselt aktiivne.

Kliiniliselt olulistes süsteemsetes kontsentratsioonides ei näi safinamiid oluliselt indutseerivat või inhibeerivat ensüüme. *In vitro* metabolismiuuringud on viidanud, et olulistes kontsentratsioonides (C_{max} vaba safinamiidi 0,4 μ M 100 mg/ööpäev) ei esine inimesel tsütokroomide P450, CYP2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A3/5 olulist induktsiooni või inhibeerimist. Ketokonasooli, L-dopa ja CYP1A2 ning CYP3A4 substraatidega (kofeiin ja midasolaam) läbi viidud spetsiaalsed ravimite koostoime uuringud ei näidanud kliiniliselt olulist mõju safinamiidi või L-dopa, kofeiini ja midasolaami farmakokineetikale.

Massibilansi uuring näitas, et muutmata kujul 14 C-safinamiidi plasma AUC_{0-24h} moodustas ligikaudu 30% koguradioaktiivsusest AUC_{0-24h} , mis viitab ulatuslikule metabolismile.

Transportvalgud

Esialgsed *in vitro* uuringud on näidanud, et safinamiid ei ole transportvalkude P-gp, BCRP, OAT1B1, OAT1B3, OATP1A2 või OAT2P1 substraat. Metaboliit NW-1153 ei ole OCT2-e või OAT1-e substraat, vaid on OAT3-e substraat. See side võib vähendada NW-1153-e kliirensit ja suurendada selle sisaldust; seevastu on NW-1153-e kontsentratsioon madal (1/10 peamisest safinamiidist) ja kuna see muutub ainevahetuse käigus sekundaarseteks ja tertsiaarseteks metaboliitideks, ei ole see tõenäoliselt kliiniliselt oluline.

Safinamiid inhibeerib mõõduvalt BCRP-d peensooles (vt lõik 4.5). Kontsentratsioonis 50 μ M inhibeeris safinamiid OATP1A2-d ja OATP2P1-d. Olulised safinamiidi plasmakontsentratsioonid on tunduvalt madalamad, seega on nende transportvalkude kliiniliselt oluline koosmõju samaaegselt manustatud substraatidega ebatõenäoline. NW-1153 ei ole kontsentratsioonis kuni 5 μ M OCT2-e, MATE1-e või MATE2-K-e inhibiitor.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Safinamiidi farmakokineetika on nii peale ühekordset kui korduvaid annuseid lineaarne. Sõltuvust ajast ei täheldatud.

Eritumine

Safinamiid metaboliseerub peaaegu täielikult (<10% manustatud annusest oli muutumata kujul uriinis). Pärast 192 tunni möödumist eraldus ainega seotud radioaktiivsus suures osas uriiniga (76%) ning vaid väikestes kogustes roojaga (1,5%). Radioaktiivsuse terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg oli ligikaudu 80 tundi.

Safinamiidi eliminatsiooni poolväärtusaeg on 20...30 tundi (tasakaaluseisund saavutati nädala jooksul).

Maksakahjustusega patsiendid

Kerge maksahaigusega patsientide suures safinamiidi plasmakontsentratsioon marginaalselt (30% AUC-s), samas kui mõõduka maksakahjustusega patsientidel suures plasmakontsentratsioon ligikaudu 80% võrra (vt lõik 4.2).

Neerukahjustusega patsiendid

Võrreldes tervete uuritavatega ei muutunud safinamiidi plasmakontsentratsioon mõõduka või raske neerukahjustus korral (vt lõik 4.2).

5.3. Prekliinilised ohutusandmed

Pärast korduvaid safinamiidiannuseid, mille tulemuseks oli madalam plasmakontsentratsioon kui eeldatav plasmakontsentratsioon maksimaalset raviannust saavate patsientide puhul, täheldati närilistel võrkkesta degeneratsiooni. Vaatamata suuremale plasmakontsentratsioonile kui närilistel või inimestel maksimaalse annuse korral, ei täheldatud ahvide puhul võrkkesta degeneratsiooni.

Pikaajalised loomadega läbiviidud uuringud on näidanud krampide teket (plasma AUC põhjal 1,6 kuni 12,8 korda suurem kui kliinilistes tingimustes inimestel). Inimeste plasmakontsentratsioonidele sarnastel kontsentratsioonidel täheldati maksa hüpertroofiat ning maksa rasvväärastusi ainult närilistel. Fosfolipidoosi täheldati peamiselt näriliste kopsudes, kui nende plasmakontsentratsioon sarnanes inimeste plasmakontsentratsioonile ning ka ahvidel (plasmakontsentratsioon inimeste plasmakontsentratsioonist 12 korda suurem).

Safinamiid ei omanud genotoksilisi toimeid *in vivo* ja mitmetes *in vitro* süsteemides, mis kasutasid baktereid ja imetajate rakke.

Hiirtel ja rottidel läbiviidud kartsinogeensusuuringute tulemusel puudus tumorigeenne potentsiaal safinamiidi patsientidel maksimaalse terapeutilise annuse korral oodatava plasmakontsentratsioonist vastavalt 2,3- kuni 4,0- korda suurema plasmakontsentratsiooni korral.

Emaste rottidega läbiviidud fertiilsusuuringud näitasid inimestel kasutatavast kontsentratsioonist 3 korda suurema kontsentratsiooni puhul kollaskehade ja implantatsioonikohtade arvu vähenemist. Isaste rottide puhul täheldati inimeste puhul eeldatavast kontsentratsioonist 1,4 korda suuremate kontsentratsioonide korral normist erinevat morfoloogiat ning spermatooside kiiruse vähenemist. Isaste rottide fertiilsust see ei mõjutanud.

Rottide ja küülikutega läbiviidud embrüo ja loote uuringud näitasid, et inimeste plasmakontsentratsioonidest vastavalt 2- ja 3-korda suuremate safinamiidi plasmakontsentratsioonide korral tekkisid väärarendid. Safinamiidi kasutamine koos levodopa/karbidopaga põhjustas embrüo ja loote uuringute andmetel kõrvaltoimeid, kusjuures loote skeleti-lihassüsteemi anomaaliade esinemissagedus oli kõrgem kui kumbagi ravimit eraldi kasutades.

Rottide pre- ja postnataalse arengu uuringu käigus täheldati eeldatavate kliiniliste kontsentratsioonide sarnaste kontsentratsioonide puhul peogade suremust, piima puudumist ja vastündinute hepatotoksilisust. Toksilist mõju maksale koos kaasnevate sümptomitega, nagu kollane/oranž nahk ja kolju, vahendatakse safinamiidiga kokku puutunud rotipoegadel peamiselt emaka kaudu, samas kui otsene kokkupuude ema piimaga avaldas vähest mõju.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1. Abiainete loetelu

Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos
Krospovidoon tüüp A
Magneesiumstearaat
Kolloidne veevaba ränidioksiid

Tableti kate

Hüpromelloos
Makrogool (6000)
Titaandioksiid (E171)
Punane raudoksiid (E172)
Kaaliumalumiiniumsilikaat (E555)

6.2. Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3. Kõlblikkusaeg

4 aastat

6.4. Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi .

6.5. Pakendi iseloomustus ja sisu

14, 28, 30, 90 ja 100 tabletiga PVC/PVDC/alumiinium blisterpakendid.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6. Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Zambon S.p.A.
Via Lillo del Duca 10
20091 Bresso (MI) - Itaalia
tel: +39 02 665241
faks: +39 02 66501492
E-post: info.zambonspa@zambongroup.com

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Xadago 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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 õhukese polümeerikattega tabletid

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 24. veebruar 2015

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 19. september 2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutav tootja nimi ja aadress

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 2
D-73614 Schorndorf
Saksamaa

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP – õhukese polümeerikattega tabletid

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xadago 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
safinamiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab safinamiidmetaansulfonaati, mis vastab 50 mg safinamiidile.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti
90 õhukese polümeerikattega tabletti
100 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

xadago 50 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

XADAGO 50 mg tabletid
safinamiid

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Zambon S.p.A.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP – õhukese polümeerikattega tabletid

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xadago 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
safinamiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab safinamiidmetaansulfonaati, mis vastab 100 mg safinamiidile.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti
90 õhukese polümeerikattega tabletti
100 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

xadago 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xadago 100 mg tabletid
safinamiid

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Zambon S.p.A.

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Xadago 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid Xadago 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid Safinamiid

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Xadago ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Xadago võtmist
3. Kuidas Xadago't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Xadago't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Xadago ja milleks seda kasutatakse

Xadago on ravim, mis sisaldab toimeainet safinamiidi. See suurendab ajus dopamiini kogust, mis on vajalik liigutuste kontrollimiseks ja mida Parkinsoni tõvega patsientide ajus on väiksemas koguses. Xadago't kasutatakse Parkinsoni tõve raviks täiskasvanutel.

Keskmise raskusega kuni väljakujunenud haigusega patsientidel, kes kogevad äkilisi ümberlülitusi seisundite „ON“ (võimeline liikuma) ja „OFF“ (raskused liikumisega) vahel, lisatakse Xadago levodopa stabiilsele annusele kui seda kasutatakse ainuravimina või koos teiste Parkinsoni tõve ravimitega.

2. Mida on vaja teada enne Xadago võtmist

Ärge võtke Xadago't:

- kui olete safinamiidi või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline
 - kui tarvitate järgnevaid ravimeid:
 - monoamiini oksüdaasi (MAO) inhibiitoreid nagu selegiliin, rasagiliin, moklobemiid, fenelsiin, isokarboksasiid, tranüültsüklopromiin (nt Parkinsoni tõve, depressiooni või muu seisundi raviks).
 - petidiini (tugev valuvaigisti).
- Pärast Xadago ravi lõppemist tuleb enne MAO inhibiitorite või petidiiniga ravi alustamist oodata vähemalt 7 päeva.
- kui teile on öeldud, et teie maks on tõsiselt kahjustatud.
 - kui teil on silmade haiguslik seisund, mistõttu võib tekkida võrkkesta (valgustundlik kiht silmade tagaosas) kahjustuse risk, nt albinism (pigmedipuudus nahas ja silmades), võrkkesta degeneratsioon (silma tagaosas asuva valgustundliku kihi rakkude vähenemine) või uveiit (põletik silmades), pärilik retinopaatia (pärilikud nägemishäired) või raske progressiivne diabeetiline retinopaatia (nägemise progressiivne halvenemine diabeedi tõttu).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Xadago võtmist pidage nõu oma arstiga

- Kui teil on maksahäireid.
- Patsiendid ja hooldajad peavad teadma, et kindlad sundkäitumised, nagu krambid, sundmõtted, patoloogiline hasartmängusõltuvus, suurenenud libiido, hüperseksuaalsus, impulsiivne kulutamine või ostlemine, võivad olla Parkinsoni tõve teiste ravimite poolt põhjustatud kõrvalnähtudeks.
- Kontrollimatud imelikud liigutused võivad tekkida või süveneda, kui Xadago't kasutatakse koos levodopaga.

Lapsed ja noorukid

Xadago't ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta seoses ohutuse ja efektiivsuse andmete puudumisega selles patsientide rühmas.

Muud ravimid ja Xadago

Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Enne alljärgnevate ravimite võtmist koos Xadago'ga pidage nõu oma arstiga.

- Külmetushaiguse või köha ravimid, mis sisaldavad dekstrometorfaani, efedriini või pseudoefedriini.
- Selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI'd), mida enamasti kasutatakse ärevushäirete raviks ja mõnede isiksusehäirete puhul (nt fluoksetiin või fluvoksamiin).
- Ravimid, mida nimetatakse serotoniini tagasihaarde inhibiitoriteks (SNRI-d), mida kasutatakse depressiooni ja teiste meeleolahäirete raviks, nagu venlafaksiin.
- Ravimid kõrge kolesteroolisisalduse raviks, nagu rosuvastatiin, pitavastatiin, pravastatiin.
- Fluorokinoloon-antibiootikum nagu tsiprofloksatsiin.
- Immuunsüsteemi mõjutavad ravimid nagu metotreksaat.
- Ravimid metastaatilise kartsinoomi raviks nagu topotekaan.
- Ravimid valu ja põletiku raviks nagu diklofenak.
- Ravimid 2. tüüpi diabeedi raviks nagu gliburiid, metformiin.
- Ravimid viirusinfektsiooni raviks nagu atsikloviir, gantsikloviir.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Rasedus

Xadago't ei tohi kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta piisavaid rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Xadago eritub tõenäoliselt emapiima. Xadago't ei tohi kasutada imetamise ajal.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ravi ajal safinamiidiga võib tekkida unisus ja pearinglus. Ohtlike masinate käsitsemisesse või auto juhtimisse tuleb suhtuda ettevaatusega, kuni olete piisavalt kindel, et Xadago ei mõju teile mingil viisil.

Küsi oma arstilt nõu enne autojuhtimist või masinatega töötamist.

3. Kuidas Xadago't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Xadago soovitatav algannus on üks 50 mg tablett, mida võib suurendada ka üheks 100 mg tabletki ja mida võetakse üks kord ööpäevas, eelistatavalt hommikul suu kaudu koos veega. Xadago't võib võtta koos toiduga või ilma.

Kui teil on mõõdukalt vähenenud maksafunktsioon, siis ärge võtke rohkem kui 50 mg ööpäevas; kui see kehtib teie kohta, annab teie arst sellest teile teada.

Kui te võtate Xadago't rohkem kui ette nähtud

Kui olete võtnud liiga palju Xadago tablette, võivad teil tekkida vererõhu tõus, ärevus, hajameelsus, unisus, pearinglus, halb enesetunne; laienenud pupillid või tahtmatud ebaharilikud liigutused. Võtke kohe ühendust oma arstiga ja võtke Xadago karp kaasa.

Kui te unustate Xadago't võtta

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Jätke vahele jäänud annus võtmata ja võtke järgmine annus samal ajal, kui te tavaliselt seda võtate.

Kui te lõpetate Xadago võtmise

Ärge katkestage Xadago võtmist enne oma arstiga konsulteerimist.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Hüpertoonilise kriisi (väga kõrge vererõhk, kollaps), pahaloomulise neuroleptilise sündroomi (segasus, higistamine, lihaste jäikus, hüpertermia, ensüümi kreatiinkinaasi sisalduse tõus veres), serotoniini sündroomi (segasus, hüpertensioon, lihasjäikus, hallutsinatsioonid) ja hüpotensiooni tekkimisel pidage nõu arstiga.

Parkinsoni tõve keskmise raskusega kuni väljakujunenud haigusega patsientidel (patsiendid, kes võtavad safinamiidi lisaravimina ainult levodopale või levodopale koos teiste Parkinsoni tõve ravimitega) esines järgnevaid kõrvalmõjusid.

Sage (võib esineda 1 inimesel 10st): unetus, raskused tahtlike liigutuste sooritamisel, unisus, pearinglus, peavalu, Parkinsoni tõve ägenemine, silmaläätse hägustumine, madal vererõhk püstiasendis tõusmisel, iiveldus, kukkumine.

Aeg-ajalt esinevad (võib esineda 1 inimesel 100st): põiepõletik, nahavähk, vähene rauasisaldus veres, vere valgeliblede vähesus, kõrvalekalded punaste vereliblede arvus, isu vähenemine, kõrge rasvade sisaldus veres, isu suurenemine, kõrge suhkrusisaldus veres, asjade ettekujutamine, kurbus, ebatavalised unenäod, hirm ja muretsemine, meeltesegadus, meeleolu kõikumine, suurenenud huvi vahekorra vastu, mõtte ja taju häired, rahutus, unehäired, tuimus, tasakaaluhäired, tundlikkushäired, püsivad lihaskontraktsiooni häired, ebamugavustunne peas, kõnehäired, minestamine, mäluhäired, nägemise hägustumine, tume täpp nägemisväljal, topeltnägemine, valguskartus, silmade tagaosas asuva valgustundliku kihi rakkude vähenemine, silmade punetamine, silmasisese rõhu suurenemine, peapööritus, südamepekslemise tunne, kiire südamelöögisagedus, südamelöökide ebaregulaarsus, madal südamelöögisagedus, kõrge vererõhk, madal vererõhk, veenid, mis on laienenud ja kimpus, köha, hingamisraskused, tilkuv nina, kõhukinnisus, kõrvetised, oksendamine, suukuivus, kõhulahtisus, kõhuvalu, põletustunne kõhus, kõhutuul, täiskõhutunne, süljeeritus, suuhaavandid, higistamine, üldine sügelus, valgustundlikkus, naha punetus, seljavalu, liigesvalu, krambid, jäikus, valu kätes või jalgades, lihasnõrkus, raskustunne, öise urineerimise sagenemine, valu urineerimisel, meestel raskused vahekorras olemisega, väsimus, jõuetus, ebakindel kõnnak, jalgade paistetus, valu, palavikutunne, kaalukaotus, kaalutõus, normist erinevad vereanalüüside tulemused, kõrge rasvasisaldus veres, vere suhkrusisalduse tõus, normist erinev EKG, normist erinev maksafunktsioonide uuringu tulemus, normist erinevad uriinianalüüside tulemused, madal vererõhk, kõrge vererõhk, normist erinev silmauuringu tulemus, jalaluumurd.

Harv (võib esineda 1 inimesel 1000st): kopsupõletik, nahapõletik, kurguvalu, allergiline nohu, hambapõletik, viirusnakkus, mittepahaloomulised nahahaigused/kasvud, kõrvalekalded valgete

vereliblede arvus, tugev kaalukotus ja jõuetus, kaaliumi tõus veres, kontrollimatud ihad, teadvushäire, orienteerumisevõime häired, vale ettekujutus nähtust, vähenenud huvi vahekorra vastu, mõtted, millest ei saa lahti, tunne, et keegi on sinu vastu, enneaene ejakulatsioon, kontrollimatu kihk magada, hirm sotsiaalsete situatsioonide ees, enesetapumõtted, kohmakus, raskused tähelepanu hoidmisega, maitsetundlikkuse kadumine, nõrgad/aeglased refleksid, kiirgav valu jalgades, pidev soov jalgu liigutada, unisus, silmade häired, progresseeruv nägemise halvenemine diabeedi tõttu, suurenenud pisarate hulk, kanapimesus, kõõrdsilmsus, südameinfarkt, veresoonte kitsenemine, väga kõrge vererõhk, rinnus pigistamine, kõnehäired, raskused/valu neelamisel, maohaavandid, öökimine, maoverejooks, kollatõbi, juuste väljalangemine, villid, nahaallergia, nahahaigused, verevalumid, soomusjas nahk, öine higistamine, nahavalu, naha värvuse muutus, psoriaas, ketendav nahk, autoimmuunhaigusest põhjustatud selgroolülide põletik, valu külgedes, liigeste turse, lihasskeleti valu, lihasvalu, kaelavalu, liigesvalu, tsüst liigeses, kontrollimatu urineerimisvajadus, sagenenud urineerimine, mäda uriinis, kõhklused urineerimisel, eesnäärme probleemid, rinnanäärmete valu, vähenenud ravimi toime, ravimite talumatus, külmatunne, halb enesetunne, palavik, naha, silmade ja suu kuivus, normist erinevad vereanalüüsid, palavik, südamekahinad, normist erinevad südameuuringud, verevalumid/turse pärast vigastust, veresoonte blokeerumine rasvade tõttu, peavigastus, suuvigastus, skeletivigastus, hasartmängudega tegelemine.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitamissüsteemi**, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Xadago't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Xadago sisaldab

- Toimeaine on safinamiid. Üks tablett sisaldab 50 mg või 100 mg safinamiidi (metaansulfonaadina).
- Teised koostisosad on:
 - Tableti sisu: mikrokristalliline tselluloos, krospovidoon tüüp A, magneesiumstearaat, kolloidne veevaba ränidioksiid
 - Tableti kate: hüpromelloos, makrogool (6000), titaandioksiid (E171), punane raudoksiid (E172), kaaliumalumiiniumsilikaat (E555).

Kuidas Xadago välja näeb ja pakendi sisu

Xadago 50 mg tabletid on oranžid kuni vasetooni ümmargused kaksiknõgusad metalse läikega õhukese polümeerikattega 7 mm läbimõõduga tabletid, mille ühel küljel on surutrükis "50".

Xadago 100 mg tabletid on oranžid kuni vasetooni ümmargused kaksiknõgusad metalse läikega õhukese polümeerikattega 9 mm läbimõõduga tabletid, mille ühel küljel on surutrükis "100".

Xadago on saadaval 14, 28, 30, 90 või 100 õhukese polümeerikattega tabletiga pakendites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil

Müügiloa hoidja

Zambon S.p.A.
Via Lillo del Duca 10
20091 Bresso (MI)
Italia
tel: +39 02665241
faks: +39 02 66501492
E-post: info.zambonspa@zambongroup.com

Tootja

Catalent
Steinbeisstrasse 2
D- 73614 Schorndorf
Saksamaa

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Zambon S.p.A.
Тел./Tel/Τηλ/Śími: + 39 02665241

Italia

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

Danmark/Norge/Suomi/Finland/Sverige

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

Nederland

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

Deutschland/Österreich

Zambon GmbH
Tel: 00800 92626633

Portugal

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

España

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

Hrvatska/Slovenija

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

Česká republika

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

Slovenská republika

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

Ελλάδα

Innovis Pharma A.E.B.E.

ηλ: + 30 216 200 5600

Magyarország

Richter Gedeon Nyrt.

el.: +36 1 505 7032

Lietuva

UAB „Norameda“

el: + 370 5 2306499

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.