

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xadago 50 mg, tabletti, kalvopäällysteinen  
Xadago 100 mg, tabletti, kalvopäällysteinen

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Xadago 50 mg, tabletti, kalvopäällysteinen

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää safinamidimetaanisulfonaattia määrän, joka vastaa 50 mg:aa safinamidia.

Xadago 100 mg, tabletti, kalvopäällysteinen

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää safinamidimetaanisulfonaattia määrän, joka vastaa 100 mg:aa safinamidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti)

Xadago 50 mg, tabletti, kalvopäällysteinen

Oranssista kupariin vivahtava, pyöreä, kaksoiskovera, 7 mm:n läpimittainen kalvopäällysteinen, metallinhohtoinen tabletti, jonka toiselle puolelle on merkitty vahvuus ”50”.

Xadago 100 mg, tabletti, kalvopäällysteinen

Oranssista kupariin vivahtava, pyöreä, kaksoiskovera, 9 mm:n läpimittainen kalvopäällysteinen, metallinhohtoinen tabletti, jonka toiselle puolelle on merkitty vahvuus ”100”.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Xadago on tarkoitettu lisälääkkeeksi aikuisten idiopaattisen Parkinsonin taudin hoitoon yhdessä vakaa-annoksisen levodopan tai muiden Parkinsonin taudin hoitoon käytettyjen lääkevalmisteiden kanssa keski- tai myöhäisvaiheen tautia sairastaville potilaille, joilla esiintyy tilanvaihtelua.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

-Safinamidi-hoito aloitetaan 50 mg:n vuorokausiannoksella. Vuorokausiannosta voidaan korottaa 100 mg:aan yksilöllisen kliinisen tarpeen perusteella.

Jos annoksen ottaminen unohtuu, seuraava annos pitää ottaa tavalliseen aikaan.

#### *Iäkkäät potilaat*

Annoksen muuttaminen iäkkäitä potilaita hoidettaessa ei ole tarpeen.

Safinamidin käytöstä yli 75-vuotiaiden potilaiden hoidossa on vain vähän kokemusta.

### *Maksan vajaatoiminta*

Safinamidin käyttö vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Annoksen muuttaminen lievää maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita hoidettaessa ei ole tarpeen. Kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille suositellaan pienempää, 50 mg:n vuorokausiannosta. Jos maksan vajaatoiminta etenee kohtalaisesta vaikeaan, safinamidin käyttö on lopetettava (ks. kohta 4.4).

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annoksen muuttaminen munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita hoidettaessa ei ole tarpeen.

### *Pediatriset potilaat*

Safinamidin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

### Antotapa

Suun kautta.

Safinamidi otetaan veden kanssa.

Safinamidi voidaan ottaa joko aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Samanaikainen hoito muilla monoamiinioksidiaasin estäjillä (MAO:n estäjillä) (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Samanaikainen petidiinihoito (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Käyttö vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.2).

Käyttö albinismia, verkkokalvon rappeumaa, uveiittia, perinnöllistä retinopatiaa tai vaikea-asteista etenevää diabeettista retinopatiaa sairastaville potilaille (ks. kohdat 4.4 ja 5.3).

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

### Yleiset varoitukset

Yleisesti ottaen safinamidi voidaan käyttää yhdessä selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor, SSRI) kanssa pienimpinä tehokkaina annoksia, ja samalla on otettava huomioon serotonergisten oireiden vaara. Erityisesti safinamidin ja fluoksetiinin tai fluvoksamiinin samanaikaista käyttöä pitää välttää, tai jos samanaikainen käyttö on välttämätöntä, on käytettävä näiden lääkkeiden pienintä tehokasta annosta (ks. kohta 4.5). Puhdistumisjaksoa, joka vastaa aikaisemmin käytetyn SSRI-valmisteen viisinkertaista puoliintumisaikaa, on harkittava ennen safinamidi-hoidon aloittamista.

MAO:n estäjän tai petidiinin käytön saa aloittaa aikaisintaan seitsemän päivän kuluttua safinamidi-hoidon lopettamisesta (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Kun safinamidia annetaan samanaikaisesti BCRP-substraattivalmisteiden kanssa, tutustu kyseisen lääkevalmisteen valmisteyhteenvedon.

### Maksan vajaatoiminta

Varovaisuutta on noudatettava aloitettaessa safinamidi-hoito aloitetaan kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Jos maksan vajaatoiminta etenee kohtalaisesta vaikeaan, safinamidin käyttö on lopetettava (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 5.2).

## Verkkokalvon rappeuman potilailla, joilla on ollut verkkokalvon sairaus

Safinamidia ei saa antaa potilaille, joilla mahdollisten silmän verkkokalvoon kohdistuvien haittojen vaara on esitetöjen perusteella suurentunut (esim. potilaat, joiden suvussa on perinnöllisiä verkkokalvosairauksia tai joilla on ollut uveiitti; ks. kohdat 4.3 ja 5.3).

## Impulssikontrollin häiriöt

Impulssikontrollin häiriöitä voi ilmetä dopamiiniagonisteja ja/tai dopaminergisia lääkkeillä käyttävillä potilailla. Impulssikontrollin häiriöitä on raportoitu myös MAO:n estäjien käytön yhteydessä. Safinamidihoidon ei ole todettu lisäävän impulssikontrollin häiriöitä.

Potilaiden ja heitä hoitavien henkilöiden on syytä olla tietoisia impulssikontrollin häiriöihin liittyvistä käytösoireista, joita on havaittu MAO:n estäjiä käyttävillä potilailla. Näitä ovat esimerkiksi pakkotoiminnot ja -ajatukset, pelihimo, libidon lisääntyminen, hyperseksuaalisuus, impulsiivinen käyttäytyminen ja pakonomainen rahankäyttö tai ostovimma.

## Dopaminergiset haittavaikutukset

Levodopan lisälääkkeenä käytettynä safinamidi saattaa voimistaa levodopan haittavaikutuksia ja olemassa olevia pakkoliikkeitä, jolloin levodopan annosta on pienennettävä. Tätä vaikutusta ei havaittu, kun safinamidia käytettiin dopamiiniagonistien rinnalla varhaisvaiheen Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### Lääkeaineiden farmakodynaamiset yhteisvaikutukset *in vivo* ja *in vitro*

#### *MAO:n estäjät ja petidiini*

Safinamidia ei saa käyttää samanaikaisesti muiden MAO:n estäjien kanssa (mukaan lukien moklobemidi), sillä tämä voi aiheuttaa ei-selektiivisen monoamiinioksidaasin eston, joka saattaa johtaa hypertensiiviseen kriisiin (ks. kohta 4.3).

MAO:n estäjien ja petidiinin samanaikaisen käytön yhteydessä on raportoitu vakavia haittavaikutuksia. Koska tämä saattaa olla luokkavaikutus, safinamidin ja petidiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

MAO:n estäjien ja sympatomimeettivalmisteiden samanaikaisen käytön aiheuttamia yhteisvaikutuksia on raportoitu. Safinamidin monoamiinioksidaasia estävän vaikutuksen vuoksi safinamidin samanaikainen käyttö sympatomimeettien (käytetään nenän ja suun kautta otettavissa nuhalääkkeissä) tai efedriiniä tai pseudoefedriiniä sisältävien vilustumislääkkeiden kanssa edellyttää varovaisuutta (ks. kohta 4.4).

#### *Dekstrometorfaani*

Ei-selektiivisten MAO:n estäjien ja deksstrometorfaanin samanaikaisen käytön aiheuttamia yhteisvaikutuksia on raportoitu. Safinamidin monoamiinioksidaasia estävän vaikutuksen vuoksi safinamidin samanaikaista käyttöä deksstrometorfaanin kanssa ei suositella, tai jos samanaikainen käyttö on välttämätöntä, on noudatettava varovaisuutta (ks. kohta 4.4).

#### *Masennuslääkkeet*

Safinamidin ja fluoksetiinin tai fluvoksamiinin samanaikaista käyttöä on vältettävä (ks. kohta 4.4). Tämä varoitus perustuu vakavien, vaikkakin harvinaisten, haittavaikutusten (esim. serotoniinioireyhtymä) esiintymiseen tapauksissa, joissa SSRI-valmisteita ja deksstrometorfaania on käytetty MAO:n estäjien kanssa. Jos näiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö on välttämätöntä,

on käytettävä pienintä tehokasta annosta. Puhdistumisjaksoa, joka vastaa aikaisemmin käytetyn SSRI-valmisteen viisinkertaista puoliintumisaikaa, on harkittava ennen safinamidi-hoidon aloittamista.

SSRI-lääkkeiden, serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien (serotonin norepinephrine reuptake inhibitor, SNRI), trisyklisten/tetrasyklisten masennuslääkkeiden ja MAO:n estäjien samanaikaisen käytön aiheuttamia vakavia haittavaikutuksia on raportoitu (ks. kohta 4.4). Kun safinamidin selektiivinen ja palautuva monoamiinioksidaasi-B:tä estävä vaikutus otetaan huomioon, masennuslääkkeitä voidaan käyttää, mutta vain mahdollisimman pieninä annoksina.

#### Lääkeaineiden farmakokineettiset yhteisvaikutukset *in vivo* ja *in vitro*

Safinamidi saattaa inhiboida ohimenevästi BCRP-proteiinia (Breast Cancer Resistant Protein) *in vitro*. Ihmisellä tehdyissä tutkimuksissa, joissa selvitettiin lääkeaineiden yhteisvaikutuksia, heikko yhteisvaikutus havaittiin rosuvastatiinin kanssa (AUC-nousu 1,25 – 2,00-kertainen), mutta merkittävää yhteisvaikutusta diklofenaakin kanssa ei havaittu. On suositeltavaa tarkkailla potilasta, jos safinamidia käytetään BCRP-substraattien (esim. rosuvastatiini, pitavastatiini, pravastatiini, siprofloksasiini, metotreksaatti, topotekaani, diklofenaakki tai glyburidi) kanssa ja tutustua niiden valmisteyhteenvetoihin mahdollisten annosmuutosten tarpeen arvioimiseksi.

Safinamidi eliminoituu lähes yksinomaan metaboloitumalla pääasiallisesti suurkapasiteettisten, toistaiseksi määrittämättömien amidaasien välityksellä. Safinamidi poistuu pääasiassa virtsan kautta. Ihmisen maksan mikrosomeissa (Human Liver Microsomes, HLM) CYP3A4 vaikuttaa katalysoivan N-dealkylointivaihetta, sillä ketokonatsoli estää 90 % safinamidin puhdistumasta mikrosomeissa. Safinamidi estää OCT1-toimintaa *in vitro* kliinisesti merkittävänä porttilaskimopitoisuuksina. Varovaisuus on siis tarpeen, kun safinamidia otetaan samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat OCT1:n substraatteja ja joiden  $T_{max}$  on samankaltainen kuin safinamidin (2 tuntia) (esim. metformiini, asikloviiri, gansikloviiri), sillä altistus kyseisille substraateille saattaa tällöin suurentua.

NW-1153-metaboliitti on orgaanisten anionien kuljettajaproteiini 3:n (OAT3) substraatti kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla. Kun OAT3:n estäjiä, saattavat safinamidin kanssa samanaikaisesti annettuna pienentää NW-1153:n puhdistumaa ja näin ollen lisää systeemistä altistumista sille. Systeeminen altistuminen NW-1153:lle on pientä (1/10 annetusta safinamidista). Tämä mahdollinen suurempi altistuminen ei todennäköisesti ole kliinisesti merkityksellistä, sillä NW-1153, joka on metabolisen pääreitin ensimmäinen tuote, muuttuu edelleen sekundäärisiksi ja tertiäärisiksi metaboliiteiksi.

#### Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä safinamidi-hoidon aikana.

#### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja safinamidin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Xadagoa käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

## Imetys

Saatavilla olevat farmakodynaamiset/toksikologiset tiedot eläinkokeista ovat osoittaneet, että safinamidi erittyy rintamaitoon (ks. lisätietoja kohta 5.3).  
Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Xadago-valmistetta ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

## Hedelmällisyys

Eläinkokeissa safinamidihoidon on todettu aiheuttavan naarasrottien lisääntymiskykyyn ja urosrottien siemennesteen laatuun liittyviä haittavaikutuksia, mutta sillä ei ollut vaikutusta urosrottien hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Safinamidi-hoidon aikana saattaa ilmetä uneliaisuutta ja huimausta, ja siksi potilaita on kehoitettava noudattamaan varovaisuutta vaarallisten koneiden (ajoneuvot mukaan lukien) käytössä, kunnes he ovat varmoja, että safinamidi ei vaikuta heihin haitallisesti.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Dyskinesia oli yleisin raportoitu haittavaikutus potilailla, jotka saivat safinamidia yhdessä pelkän levodopan tai muiden Parkinsonin taudin hoitojen kanssa. SSRI- ja SNRI-lääkkeiden, tri-/tetrasyklisen lääkkeiden, masennuslääkkeiden ja MAO:n estäjien samanaikaisen käytön yhteydessä tiedetään esiintyvän vakavia haittavaikutuksia, joita ovat mm. hypertensiivinen kriisi (korkea verenpaine, kollapsi), pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä (sekavuus, hikoilu, lihasjäykkyys, hypertermia, kreatiiniinikinaasin [CK] kohoaminen), serotoniinioireyhtymä (sekavuus, hypertensio, lihasjäykkyys, aistiharhat) ja hypotensio. MAO:n estäjien ja sympatomimeettisten lääkevalmisteiden samanaikaisen käytön yhteydessä on raportoitu lääkeyhteisvaikutuksia.

Impulssikontrollin häiriöt: dopamiiniagonisteja tai muitadopaminergisiä lääkkeitä käyttävillä potilailla saattaa ilmetä pelihimoa, libidon lisääntymistä, pakonomaista tuhlamista tai ostovimmaa ja ahmimishäiriötä tai pakonomaista syömistä.

#### Haittavaikutustaulukko

Seuraavassa taulukossa on esitetty kaikki kliinisissä tutkimuksissa havaitut haittavaikutukset, jotka katsottiin hoitoon liittyviksi.

Haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheyden mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

| Elinryhmä                                                             | Hyvin yleinen | Yleinen                                                             | Melko harvinainen                                                                                                                                            | Harvinainen                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------|---------------|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infektiot                                                             |               |                                                                     | virtsatietulehdus                                                                                                                                            | bronkopneumonia, paise, nasofaryngiitti, pyoderma, nuha, hammasinfektio, virusinfektio                                                                                                                              |
| Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit) |               |                                                                     | tyvisolukarsinooma                                                                                                                                           | pehmeä fibrooma, luomi, rasvasyylä, ihon papillooma                                                                                                                                                                 |
| Veri ja imukudos                                                      |               |                                                                     | anemia, leukopenia, punasolujen poikkeavuus                                                                                                                  | eosinofilia, lymfositopenia                                                                                                                                                                                         |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus                                         |               |                                                                     | ruokahalun väheneminen, hypertriglyseridemia, ruokahalun lisääntyminen, hyperkolesterolemia, hyperglykemia                                                   | kakeksia, hyperkalemia                                                                                                                                                                                              |
| Psyykkiset häiriöt                                                    |               | unettomuus                                                          | aistiharhat, masennus, epätavalliset unet, ahdistuneisuus, sekavuustila, affektilabiilius, lisääntynyt libido, psykoottiset häiriöt, levottomuus, unihäiriöt | pakkotoiminnot, delirium, hämmentyneisyys, harhat, impulsiivinen käytös, heikentynyt libido, pakkomielleiset ajatukset, paranoia, ennenaikainen siemensyöksy, unikohtaukset, sosiaalinen fobia, itsemurha-ajatukset |
| Hermosto                                                              |               | dyskinesia, uneliaisuus, heitehuimaus, päänsärky, Parkinsonin tauti | parestesia, tasapainohäiriö, hypoestesia, dystonia, pään alueen epämukavuuden tunne, dysartria, pyörtymisen, kognitiivinen häiriö                            | poikkeava koordinaatio, tarkkaavuushäiriö, makuaistin häiriöt, hyporefleksia, radikaalinen kipu, levottomat jalat -oireyhtymä, sedaatio                                                                             |

| <b>Elinryhmä</b>                         | <b>Hyvin yleinen</b> | <b>Yleinen</b>            | <b>Melko harvinainen</b>                                                                                                                                                               | <b>Harvinainen</b>                                                                                                                                                                                                                                         |
|------------------------------------------|----------------------|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Silmät                                   |                      | kaihi                     | näön hämärtyminen, skotooma, kahtena näkeminen, valonarkuus, verkkokalvon häiriöt, sidekalvotulehdus, glaukooma                                                                        | heikkonäköisyys, värinäön häiriö, diabeettinen verkkokalvosairaus, erytropisia, silmän verenvuoto, silmän kipu, silmäluomen turvotus, kaukotaittoisuus, keratiitti, lisääntynyt kyyneleritys, hämäräsokeus, näköhermon nystyn turvotus, ikänäkö, karsastus |
| Kuulo ja tasapainoelin                   |                      |                           | huimaus                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Sydän                                    |                      |                           | sydämentykytys, takykardia, sinusbradykardia, rytmihäiriö                                                                                                                              | sydäninfarkti                                                                                                                                                                                                                                              |
| Verisuonisto                             |                      | ortostaattinen hypotensio | hypertensio, hypotensio, suonikohjut                                                                                                                                                   | valtimospasmi, valtimonkovettumistauti, hypertensiivinen kriisi                                                                                                                                                                                            |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina |                      |                           | yskä, hengenahdistus, vuotava nenä                                                                                                                                                     | bronkospasmi, äänihäiriö, suunielun kipu, suunielun spasmi                                                                                                                                                                                                 |
| Ruoansulatuselimi-                       |                      | pahoinvointi              | ummetus, dyspepsia, oksentelu, suun kuivuminen, ripuli, vatsakipu, mahatulehdus, ilmavaivat, vatsan turvotus, liiallinen syljeneritys, ruokatorven refluksitauti, aftainen suutulehdus | vatsahaava, röyhtäily, ylemmän mahasuolikanavan verenvuoto                                                                                                                                                                                                 |

| <b>Elinryhmä</b>                              | <b>Hyvin yleinen</b> | <b>Yleinen</b> | <b>Melko harvinainen</b>                                                                         | <b>Harvinainen</b>                                                                                                                                                      |
|-----------------------------------------------|----------------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Maksa ja sappi                                |                      |                |                                                                                                  | hyperbilirubinemia                                                                                                                                                      |
| Iho ja ihonalainen kudosis                    |                      |                | hyperhidroosi, yleiskutina, valoherkkyysreaktio, eryteema                                        | hiustenlähtö, rakkula, kosketusihottuma, dermatooisi, mustelma, likenoidinen keratoosi, yöhikoilu, kipu iholla, pigmentaatiohäiriö, psoriaasi, seborrooinen dermatiitti |
| Luusto, lihakset ja sidekudosis               |                      |                | selkäkipu, nivelkipu, lihaskouristus, lihasjäykkyys, raajakipu, lihasheikkous, painavuuden tunne | selkärankareuma, kylkikipu, nivelten turvotus, tuki- ja liikuntaelinten kipu, myalgia, niskakipu, artroosi, nivelnestekysta                                             |
| Munuaiset ja virtsatiet                       |                      |                | tihentynyt virtsaamistarve yöllä, kipu virtsatessa                                               | virtsaamispakko, polyuria, pyuria, virtsaamisen aloitusvaikeus                                                                                                          |
| Sukupuolielimet ja rinnat                     |                      |                | erektiohäiriö                                                                                    | hyvälaatuinen eturauhasen liikakasvu, rintojen häiriöt, rintojen kipu                                                                                                   |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat |                      |                | uupumus, astenia, kävelyhäiriöt, perifeerinen turvotus, kipu, kuuma olo                          | heikentynyt lääkkeen vaikutus, lääkeintoleranssi, viluisuus, huono olo, kuume, kseroosi                                                                                 |

| Elinryhmä              | Hyvin yleinen | Yleinen    | Melko harvinainen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Harvinainen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------|---------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tutkimukset            |               |            | painon lasku, painon nousu, kohonnut veren kreatiinifosfokinaasi, kohonnut veren triglyseridit, kohonnut veren glukoosi, kohonnut veren urea, kohonnut veren alkaalinen fosfataasi, kohonnut veren bikarbonaatti, kohonnut veren kreatiniini, pidentynyt QT-aika sydänsähkökäyrässä, poikkeavuudet maksan toimintakokeissa, poikkeavuudet virtsa-kokeiden tuloksissa, verenpaineen nousu, verenpaineen lasku, poikkeavat löydökset silmätutkimuksissa | veren kalsiumin lasku, veren kaliumin lasku, veren kolesterolin lasku, kehon lämpötilan nousu, sydämen sivuäänet, poikkeavuus sydämen rasiustestissä, hematokriitin lasku, hemoglobiinin lasku, INR-arvon (International Normalised Ratio) lasku, lymfosyyttimäärän pieneneminen, verihiutalemäärän pieneneminen, kohonnut VLDL (very low density lipoprotein) -kolesteroli |
| Vammat ja myrkytykset  |               | Kaatuminen | Jalan murtuma                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Ruhjevamma, rasvaembolia, päävamma, suuvamma, luuston vamma                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Sosiaaliset olosuhteet |               |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Pelihimo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Dyskinesia ilmeni hoidon varhaisvaiheessa, luokiteltiin vaikeaksi, johti hyvin harvoin hoidon keskeyttämiseen (noin 1,5 %:lla potilaista) eikä vaatinut annoksen pienentämistä yhdelläkään potilaalla.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## 4.9 Yliannostus

Potilaalla, jonka epäiltiin ottaneen määrättyä 100 mg:n vuorokausiannosta suurempia annoksia kuukauden ajan, raportoitiin sekavuutta, uneliaisuutta, hajamielisyyttä sekä pupillien laajenemista. Nämä oireet katosivat lääkevalmisteiden käytön lopettamisen myötä ilman jälkiseurauksia.

Tahallisen tai tahattoman yliannostuksen aiheuttamat oireet liittyvät oletettavasti safinamidin farmakodynaamiseen profiiliin: MAO-B:n esto aktiviteetista riippuvaisten Na<sup>+</sup>-kanavien salpauksen kautta. Liiallisen MAO-B:n eston (dopamiinitason nousu) oireisiin voivat kuulua hypertensio, posturaalinen hypotensio, hallusinaatiot, kiihtyneisyys, pahoinvointi, oksentelu ja dyskinesia.

Safinamidille ei tunneta vasta-ainetta, eikä sen yliannostukseen ole spesifistä hoitokeinoa. Merkittävässä yliannostustapauksessa safinamidi-hoito on keskeytettävä ja annettava kliiniseen tarpeeseen perustuvaa oireenmukaista hoitoa.

## 5 FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Parkinsonismilääkkeet, MAO-B:n estäjät,  
ATC-koodi: N04BD03

#### Vaikutusmekanismi

Safinamidilla on sekä dopaminerginen että ei-dopaminerginen vaikutusmekanismi. Safinamidi on MAO-B:n estäjä, jolla on hyvin selektiivinen ja palautuva vaikutus ja joka lisää solunulkoista dopamiinipitoisuutta striatumissa. Safinamidin vaikutuksen katsotaan tapahtuvan jännitteen säätelemien natriumkanavien ( $\text{Na}^+$ ) tilasta riippuvaisen salpaamisen ja glutamaatin stimuloitun vapautumisen moduloinnin välityksellä. Ei-dopaminergisten vaikutusmekanismien vaikutuksen osuutta kokonaisvaikutuksesta ei ole määritetty.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla tehdyistä tutkimuksista kehitetyt populaatiofarmakokineettiset mallit osoittavat, että safinamidin farmakokineettiset ja farmakodynaamiset vaikutukset eivät ole iästä, sukupuolesta, painosta, munuaisten toiminnasta ja levodopa-altistuksesta riippuvaisia, ja että annosten muuttaminen näiden muuttujien perusteella ei ole tarpeen.

Parkinsonin tautia sairastaville potilaille tehdyistä lumelääkekontrolloiduista tutkimuksista saatujen haittatapahtumatietojen yhdistetyt analyysit osoittavat, että safinamidin ja monien yleisten lääkkeiden (verenpainelääkkeet, beetasalpaajat, kolesterolia alentavat lääkkeet, tulehduskipulääkkeet [NSAIDit], masennuslääkkeet jne.) samanaikainen käyttö tässä potilaspopulaatiossa ei liity suurentuneeseen haittatapahtumariskiin. Tutkimuksia ei stratifioitu samanaikaisen lääkityksen pohjalta, eikä näillä lääkevalmisteilla ole tehty satunnaistettuja yhteisvaikutustutkimuksia.

#### Kliininen teho

##### *Tutkimukset Parkinsonin taudin keski- ja myöhäisvaiheessa oleville potilaille*

Safinamidin tehoa lisälääkkeenä Parkinsonin taudin keski- ja myöhäisvaiheessa oleville potilaille, joilla on motorisen toiminnan vaihtelua ja jotka saivat parhaillaan pelkkää levodopaa tai yhdistelmähoitoa muiden Parkinson-lääkevalmisteiden kanssa, arvioitiin kahdessa kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa: SETTLE-tutkimus (tutkimus 27919; 50–100 mg/vrk; 24 viikkoa), ja tutkimus 016/018 (50 ja 100 mg/vrk; 2 vuoden pituinen kaksoissokkoutettu, lumelääkekontrolloitu tutkimus).

Ensisijaisena tehoa kuvaavana muuttujana oli lähtötason ja päätetapahtuman välinen muutos ON-vaiheessa (aika, jolloin oireet ovat hyvin hallinnassa) ilman häiritsevää dyskinesiaa.

Toissijaisia tehoa kuvaavia muuttujia olivat OFF-vaihe (aika, jolloin oireiden hallinta on heikompa), UPDRS II- ja III- (Unified Parkinson's Disease Rating Scale – kohdat II ja III) sekä CGI-C (Clinical Global Impression of Change) -mittarit.

Sekä SETTLE-tutkimuksen että tutkimusten 016/018 tulosten perusteella safinamidi oli 50 mg:n ja 100 mg:n tavoitevuorokausiannoksilla ensisijaisen ja valittujen toissijaisten tehoa kuvaavien muuttujien osalta merkittävästi lumelääkettä tehokkaampi, kuten alla olevassa taulukossa esitetään.

Vaikutus ON-vaiheen keston säilyi 24 kuukauden pituisen kaksoissokkoutetun hoitovaiheen loppuun saakka molemmilla safinamidiannoksilla osalta lumelääkkeeseen verrattuna.

| Tutkimus                                                           | 016<br>(24 viikkoa) |                 |                 | 016/018<br>(2 vuotta) |                 |                 | 27919 (SETTLE)<br>(24 viikkoa) |                 |
|--------------------------------------------------------------------|---------------------|-----------------|-----------------|-----------------------|-----------------|-----------------|--------------------------------|-----------------|
|                                                                    | Lumelääke           | Safinamidi      |                 | Lumelääke             | Safinamidi      |                 | Lumelääke                      | Safinamidi      |
|                                                                    |                     | 50              | 100             |                       | 50              | 100             |                                |                 |
| Annos<br>(mg/vrk)<br>(a)                                           |                     |                 |                 |                       |                 |                 |                                |                 |
| Satunnai<br>stettu                                                 | 222                 | 223             | 224             | 222                   | 223             | 224             | 275                            | 274             |
| Ikä<br>(vuotta)<br>(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)      |
| Taudin<br>kesto<br>(vuotta)<br>(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)       |
| <b>ON-vaiheen kesto ilman häiritsevää dyskinesiaa (tuntia) (c)</b> |                     |                 |                 |                       |                 |                 |                                |                 |
| Lähtötas<br>o (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)       |
| Muutos,<br>LSM<br>(SE)                                             | 0,5 (0,2)           | 1,0 (0,2)       | 1,2 (0,2)       | 0,8 (0,2)             | 1,4 (0,2)       | 1,5 (0,2)       | 0,6 (0,1)                      | 1,4 (0,1)       |
| LS-ero<br>vs.<br>lumelääk<br>e                                     |                     | 0.5             | 0.7             |                       | 0.6             | 0.7             |                                | 0.9             |
| 95 % CI                                                            |                     | [0,1; 0,9]      | [0,3; 1,0]      |                       | [0,1; 1,0]      | [0,2; 1,1]      |                                | [0,6; 1,2]      |
| p-arvo                                                             |                     | 0.0054          | 0.0002          |                       | 0.0110          | 0.0028          |                                | <0,0001         |
| <b>OFF-vaiheen kesto (tuntia) (c)</b>                              |                     |                 |                 |                       |                 |                 |                                |                 |
| Lähtötas<br>o (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)       |
| Muutos,<br>LSM<br>(SE)                                             | -0,8<br>(0,20)      | -1,4<br>(0,20)  | -1,5<br>(0,20)  | -1,0<br>(0,20)        | -1,5<br>(0,19)  | -1,6<br>(0,19)  | -0,5<br>(0,10)                 | -1,5<br>(0,10)  |
| LS-ero<br>vs.<br>lumelääk<br>e                                     |                     | -0.6            | -0.7            |                       | -0.5            | -0.6            |                                | -1.0            |
| 95 % CI                                                            |                     | [-0,9;<br>-0,3] | [-1,0;<br>-0,4] |                       | [-0,8;<br>-0,2] | [-0,9;<br>-0,3] |                                | [-1,3;<br>-0,7] |
| p-arvo                                                             |                     | 0.0002          | <0,0001         |                       | 0.0028          | 0.0003          |                                | <0,0001         |
| <b>UPDRS III (c)</b>                                               |                     |                 |                 |                       |                 |                 |                                |                 |
| Lähtötas<br>o (b)                                                  | 28,6<br>(12,0)      | 27,3<br>(12,8)  | 28,4<br>(13,5)  | 28,6<br>(12,0)        | 27,3<br>(12,8)  | 28,4<br>(13,5)  | 23,0<br>(12,8)                 | 22,3<br>(11,8)  |
| Muutos,<br>LSM<br>(SE)                                             | -4,5<br>(0,83)      | -6,1<br>(0,82)  | -6,8<br>(0,82)  | -4,4<br>(0,85)        | -5,6<br>(0,84)  | -6,5<br>(0,84)  | -2,6<br>(0,34)                 | -3,5<br>(0,34)  |
| LS-ero<br>vs.<br>lumelääk<br>e                                     |                     | -1.6            | -2.3            |                       | -1.2            | -2.1            |                                | -0.9            |
| 95 % CI                                                            |                     | [-3,0;<br>-0,2] | [-3,7;<br>-0,9] |                       | [-2,6;<br>0,2]  | [-3,5;<br>-0,6] |                                | [-1,8;<br>0,0]  |
| p-arvo                                                             |                     | 0.0207          | 0.0010          |                       | 0.0939          | 0.0047          |                                | 0.0514          |

| Tutkimus                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 016<br>(24 viikkoa) |              |              | 016/018<br>(2 vuotta) |             |              | 27919 (SETTLE)<br>(24 viikkoa) |             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|--------------|--------------|-----------------------|-------------|--------------|--------------------------------|-------------|
| Annos<br>(mg/vrk)<br>(a)                                                                                                                                                                                                                                                                           | Lumelääke           | Safinamidi   |              | Lumelääke             | Safinamidi  |              | Lumelääke                      | Safinamidi  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                     | 50           | 100          |                       | 50          | 100          |                                | 50–100 (d)  |
| UPDRS II (c)                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                     |              |              |                       |             |              |                                |             |
| Lähtötaso (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)  |
| Muutos, LSM (SE)                                                                                                                                                                                                                                                                                   | -1,2 (0,4)          | -1,9 (0,4)   | -2,3 (0,4)   | -1,4 (0,3)            | -2,0 (0,3)  | -2,5 (0,3)   | -0,8 (0,2)                     | -1,2 (0,2)  |
| LS-ero vs. lumelääke                                                                                                                                                                                                                                                                               |                     | -0.7         | -1.1         |                       | -0.6        | -1.1         |                                | -0.4        |
| 95 % CI                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                     | [-1,3; -0,0] | [-1,7; -0,5] |                       | [-1,3; 0,0] | [-1,8; -0,4] |                                | [-0,9; 0,0] |
| p-arvo                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                     | 0.0367       | 0.0007       |                       | 0.0676      | 0.0010       |                                | 0.0564      |
| Vasteanalyysi (post-hoc) (e) n(%)                                                                                                                                                                                                                                                                  |                     |              |              |                       |             |              |                                |             |
| ON-vaiheen pidentyminen ≥ 60 min uuttilla                                                                                                                                                                                                                                                          | 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-arvo                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                     | 0.0233       | 0.0122       |                       | 0.0308      | 0.1481       |                                | 0.0013      |
| ≥ 60 min uuttia pidempi ON-vaihe ja lyhyempi OFF-vaihe sekä ≥ 30 %:n parannus UPDRS III -pistemäärässä                                                                                                                                                                                             | 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-arvo                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                     | 0.0216       | 0.0061       |                       | 0.0671      | 0.0827       |                                | 0.0017      |
| CGI-C: potilaat, joiden tila parani huomatta-vasti / erittäin huomatta-vasti                                                                                                                                                                                                                       | 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-arvo (f)                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                     | 0.0017       | 0.0002       |                       | 0.0962      | 0.0575       |                                | <0,0001     |
| (a) Päivittäinen tavoiteannos, (b) Keskiarvo (SD), (c) analyysipopulaatio (mITT); MMRM-malli, jolla analysoitiin muutosta lähtötason ja päätetapahtuman välillä ja jossa hoidolla, alueella ja käynnillä oli kiinteä vaikutus ja lähtötason arvo oli kovariaatti; (d) tavoiteannos 100 mg/vrk; (e) |                     |              |              |                       |             |              |                                |             |

| Tutkimus                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 016<br>(24 viikkoa) |            |     | 016/018<br>(2 vuotta) |            |     | 27919 (SETTLE)<br>(24 viikkoa) |            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------|-----|-----------------------|------------|-----|--------------------------------|------------|
| Annos<br>(mg/vrk)<br>(a)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Lumelääke           | Safinamidi |     | Lumelääke             | Safinamidi |     | Lumelääke                      | Safinamidi |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                     | 50         | 100 |                       | 50         | 100 |                                | 50–100 (d) |
| analyysipopulaatio (mITT); tiedot esitetään niiden potilaiden lukumääränä (prosenttiosuutena), jotka täyttivät kussakin ryhmästä vasteen saaneen määritelmän (f) khiin neliö -testi hoitoryhmien ristitulosuhteesta                                                                                                                                                                                                                                                   |                     |            |     |                       |            |     |                                |            |
| lumelääkkeeseen verrattuna logistisen regressiomallin avulla, jossa hoidolla ja maalla on kiinteä vaikutus.<br>SE keskivirhe, SD keskihajonta, LSM pienimmän neliösumman keskiarvo (Least Square Mean), LS-ero pienimmän neliösumman ero verrattuna lumelääkkeeseen<br>mITT-populaatio: Tutkimus 016/018 – lumelääke (n = 212), safinamidi 50 mg/vrk (n = 217) ja 100 mg/vrk (n = 216), ja SETTLE-tutkimus – lumelääke (n = 270), safinamidi 50–100 mg/vrk (n = 273). |                     |            |     |                       |            |     |                                |            |

### Pediatriset potilaat

Safinamidin farmakodynaamisia vaikutuksia ei ole määritetty lapsilla ja nuorilla.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Yhden tai useamman suun kautta otetun safinamidiannoksen imeytyminen on nopeaa; paasto-olosuhteissa  $T_{max}$  saavutetaan noin 1,8–2,8 tunnissa annostelun jälkeen. Absoluuttinen hyötyosuus on suuri (95 %), mikä osoittaa, että safinamidi imeytyy melkein täysin suun kautta annosteltuna ja että ensikierron metabolia on merkityksellinen. Runsaan imeytymisen perusteella safinamidi luokitellaan erittäin läpäiseväksi aineeksi.

### Jakautuminen

Jakautumistilavuus (volume of distribution,  $V_{ss}$ ) on noin 165 litraa, mikä on 2,5 kertaa kehon tilavuus ja viittaa safinamidin laajaan verisuonten ulkopuoliseen jakautumiseen. Kokonaispuhdistumaksi määritettiin 4,6 l/h, jonka perusteella safinamidi luokitellaan lääkeaineeksi, jonka puhdistuma on alhainen.

Safinamidi sitoutuu plasman proteiineihin 88–90-prosenttisesti.

### Biotransformaatio

Ihmisessä safinamidi eliminoituu lähes yksinomaan metaboloitumalla (muuttumattoman safinamidin eritys virtsaan oli <10 %) pääasiallisesti suurkapasiteettisten, tähän asti määrittämättömien amidaasien välityksellä. Ihmisen hepatosyyteillä tehdyissä *in vitro* -kokeissa amidaasien estämisen esti kokonaan NW-1153:n muodostumisen. Veressä, plasmassa, seerumissa, simuloidussa mahanesteessä ja simuloidussa suolistonesteessä olevat amidaasit sekä ihmisen karboksyyliesteriaasit vCE-1 ja hCE-2 eivät aiheuta safinamidin biotransformaatiota NW-1153:ksi. Rasvahappoamidihydrolaasi pystyi katalysoimaan NW-1153:n muodostumista vain vähäisessä määrin. Tästä syystä muuntuminen NW-1153:ksi tapahtuu todennäköisesti muiden amidaasien vaikutuksesta. Safinamidin metabolia ei ole riippuvainen sytokromi-P450 (CYP) -entsyyimeistä.

Metaboliittien rakenneselvitys paljasti kolme safinamidin metabolista pääreittiä. Pääasialliseen reittiin kuuluu amidirakenteen hydrolyyttinen oksidaatio, josta syntyy ensisijainen metaboliitti, safinamidihappo (NW-1153). Toiseen reittiin kuuluu eetterisidoksen oksidatiivinen pilkkominen, jolloin muodostuu *O*-debentsyloitua safinamidia (NW-1199). *N*-dealkyloitua happoa (NW-1689) muodostuu safinamidin (vähäinen) tai ensisijaisen safinamidihappometaboliitin (NW-1153) (suurempi) amiinisidoksen oksidatiivisen pilkkomisen kautta. *N*-dealkyloitu happo (NW-1689) käy

läpi glukuronihappokonjugaation, jolloin muodostuu asyyli-glukuronidia. Yksikään näistä metabolisteista ei ole aktiivinen.

Safinamidi ei vaikuta indusoivan tai inhiboivan merkitsevästi entsyymejä kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla. *In vitro* -metaboliatutkimukset ovat osoittaneet, että ihmisille oleelliset pitoisuudet (vapaan safinamidin  $C_{\max}$  0,4 mikromol annoksella 100 mg/vrk) eivät merkitsevästi indusoi tai inhiboi sytokromeja P450, CYP2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A3/5. Ketokonatsolilla, levodopalla sekä CYP1A2- ja CYP3A4-substraateilla (kofeiini ja midatsolaami) tehdyissä, erityisesti lääkeaineiden yhteisvaikutusta kartoittavissa tutkimuksissa ei ole havaittu kliinisesti merkittäviä vaikutuksia safinamidin tai levodopan, kofeiinin ja midatsolaamin farmakokinetiikkaan.

Massatasetutkimus osoitti, että muuttumattoman  $^{14}\text{C}$ -safinamidin plasman  $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ -arvo vastasi noin 30 %:sta kokonaisradioaktiivisuudesta ( $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ ), mikä viittaa laajaan metaboliaan.

### Kuljettajat

Alustavat *in vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että safinamidi ei ole P-gp-, BCRP-, OAT1B1-, OAT1B3-, OATP1A2- tai OAT2P1-kuljettajan substraatti. NW-1153-metaboliitti ei ole OCT2:n tai OAT1:n substraatti, mutta se on OAT3:n substraatti. Tämä yhteisvaikutus saattaa pienentää NW-1153:n puhdistumaa ja lisätä sille altistumista. Systeminen altistus NW-1153:lle on kuitenkin vähäinen (1/10 annetusta safinamidista), ja koska NW-1153 metaboloituu vielä sekundääreiksi ja tertiääreiksi metaboliiteiksi, sillä ei todennäköisesti ole kliinistä merkitystä.

Safinamidi inhiboi ohimenevästi BCRP-proteiinia ohutsuolessa (ks. kohta 4.5). Safinamidi vaikutti estävästi OATP1A2:een ja OATP2P1:een pitoisuudella 50 mikromol. Koska safinamidin pitoisuudet plasmassa ovat huomattavasti pienempiä, näiden substraattien samanaikainen anto ei todennäköisesti aiheuta kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia. Enimmäispitoisuudella 5 mikromol NW-1153 ei vaikuta estävästi OCT2:een, MATE1:een tai MATE2:een.

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Safinamidin farmakokinetiikka on lineaarista kerta-annosten ja toistuvien annosten jälkeen. Aikariippuvaisuutta ei ole havaittu.

### Eliminaatio

Safinamidi metaboloituu lähes täydellisesti (< 10 % annostellusta annoksesta löydettiin muuttumattomana virtsassa). Valmisteseen liittyvä radioaktiivisuus erittyi suurilta osin virtsaan (76 %) ja vain pieniltä osin ulosteeseen (1,5 %) 192 tunnin jälkeen. Kokonaisradioaktiivisuuden eliminaation terminaalinen puoliintumisaika oli noin 80 tuntia.

Safinamidin eliminaation puoliintumisaika on 20–30 tuntia. Vakaa tila saavutetaan viikon kuluessa.

### Maksan vajaatoimintaa sairastavat

Lievää maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden altistuminen safinamidille suureni hiukan ( $\text{AUC}$ -arvo suureni 30 %), kun taas kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden altistuminen safinamidille suureni noin 80 % (ks. kohta 4.2).

### Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat

Kohtalaista tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden altistuminen safinamidille ei muuttunut verrattuna terveisiin tutkittaviin (ks. kohta 4.2).

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Jyrsijöillä havaittiin verkkokalvon rappeutumista havaittiin safinamidin toistuvan annon jälkeen. Toistuvasta annosta aiheutunut systeeminen altistus oli pienempi kuin potilaiden ennakoitu systeeminen altistus käytettäessä suurimpia mahdollisia hoitoannoksia. Apinoilla ei havaittu verkkokalvon rappeutumista huolimatta systeemisestä altistumisesta, joka oli suurempaa kuin jyrsijöillä tai enimmäisannosta käyttävillä potilailla.

Pitkäaikaistutkimuksissa eläimillä on havaittu kouristuksia (plasman AUC-arvon perusteella altistus oli 1,6–12,8-kertainen verrattuna kliiniseen altistukseen ihmisellä). Jyrsijöiden maksassa havaittiin hypertrofiaa ja rasvoittumista, kun altistus oli samaa luokkaa kuin ihmisellä. Fosfolipidoosia havaittiin pääasiassa keuhkoissa jyrsijöillä (altistus oli samaa luokkaa kuin ihmisellä) ja apinoilla (yli 12-kertaa suuremmalla altistuksella kuin ihmisellä).

Safinamidi ei ollut genotoksinen *in vivo* eikä useissa bakteereita tai nisäkkäiden soluja käyttävissä *in vitro* -järjestelmissä.

Hiiirille ja rotille tehtyjen karsinogeenisuutta koskevien tutkimusten tuloksista ei ilmennyt näyttöä safinamidiin liittyvästä tuumorigeenisuudesta, kun systeeminen altistus oli 2,3 (hiiri) ja 4,0 kertaa (rotta) suurempi kuin enimmäisannoksella hoidettavien potilaiden ennakoitu systeeminen altistus.

Naarasrotille tehdyissä hedelmällisyystutkimuksissa havaittiin pienempi kiinnittyneiden munasolujen ja keltarauhasen määrä käytettäessä annoksia, jotka olivat kolminkertaiset ihmisen ennakoituun altistukseen nähden. Urosrotilla havaittiin pieniä muutoksia siittiöiden morfologiassa ja siittiösolujen liikkuvuuden hidastumista käytettäessä annoksia, jotka olivat 1,4-kertaiset ihmisen ennakoituun altistukseen nähden. Safinamidilla ei ollut vaikutusta urosrottien hedelmällisyyteen.

Rotille ja kaneille tehdyissä alkion ja sikiön kehitystä koskevissa tutkimuksissa safinamidi aiheutti epämuodostumia käytettäessä annoksia, jotka olivat 2 (rotta) ja 3 (kani) kertaa suurempia kuin ihmiselle käytettävät hoitoannokset. Alkion ja sikiön kehitystä koskevissa tutkimuksissa safinamidin ja levodopan/karbidopan samanaikainen käyttö aiheutti yhteisvaikutuksia ja lisäsi sikiön luuston epämuodostumien esiintyvyyttä verrattuna kumpaankin hoitoon yksinään.

Rotan pre- ja postnataalista kehitystä koskevassa tutkimuksessa havaittiin poikasten kuolleisuutta, maidon puuttumista vatsasta ja neonataalista maksatoksisuutta käytettäessä annoksia, jotka vastaavat ihmisen ennakoitua altistusta. Safinamidille imetyksen aikana altistuneissa poikasissa maksaan kohdistuva toksisuus ja siihen liittyvät oireet, kuten keltainen/oranssi iho ja kallo, johtuvat pääasiassa kohdunsisäisestä altistumisesta, kun taas rintamaidon kautta tapahtuneella altistuksella oli vain vähäinen vaikutus.

## **6 FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tablettiydin

Mikrokiteinen selluloosa  
Tyypin A krospovidoni  
Magnesiumstearaatti  
Piioksidi, kolloidinen, vedetön

#### Kalvopäällyste

Hypromelloosi  
Makrogoli (6000)  
Titaanidioksidi (E171)  
Punainen rautaoksidi (E172)  
Kiille (E555)

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen

## **6.3 Kestoaika**

4 vuotta

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkaukset, joissa 14, 28, 30, 90 ja 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen

## **7 MYYNTILUVAN HALTIJA**

Zambon S.p.A.  
Via Lillo del Duca 10  
20091 Bresso (MI), Italia  
puh: +39 02 665241  
faksi: +39 02 665 01492  
email: info.zambonspa@zambongroup.com

## **8 MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

Xadago 50 mg, tabletti, kalvopäällysteinen

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, tabletti, kalvopäällysteinen

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 MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24 helmikuu 2015

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 19. syyskuuta 2019

## **10 TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu>

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

### Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Catalent Germany Schorndorf GmbH  
Steinbeisstrasse 2  
D-73614 Schorndorf  
Saksa

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

Lääkevalmisteiden painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

### **LIITE III**

#### **MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****PAHVIPAKKAUS – tabletti, kalvopäällysteinen****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Xadago 50 mg, tabletti, kalvopäällysteinen  
safinamidi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää safinamidimetäänisulfonaattia määrän, joka vastaa 50 mg:aa safinamidia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA****4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

14 kalvopäällysteistä tablettia  
28 kalvopäällysteistä tablettia  
30 kalvopäällysteistä tablettia  
90 kalvopäällysteistä tablettia  
100 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET****10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

xadago 50 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Xadago 50 mg tabletti  
safinamidi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Zambon S.p.A.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****PAHVIPAKKAUS – tabletti, kalvopäällysteinen****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Xadago 100 mg, tabletti, kalvopäällysteinen  
safinamidi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää safinamidimetäänisulfonaattia määrän, joka vastaa 100 mg:aa safinamidia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA****4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

14 kalvopäällysteistä tablettia  
28 kalvopäällysteistä tablettia  
30 kalvopäällysteistä tablettia  
90 kalvopäällysteistä tablettia  
100 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET****10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

xadago 100 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Xadago 100 mg tabletti  
safinamidi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Zambon S.p.A.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## **Pakkausseloste: Tietoa potilaalle**

**Xadago 50 mg, tabletti, kalvopäällysteinen**  
**Xadago 100 mg, tabletti, kalvopäällysteinen**  
safinamidi

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Xadago on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Xadago-valmistetta
3. Miten Xadago-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Xadago-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### **1. Mitä Xadago on ja mihin sitä käytetään**

Xadago on lääke, jonka sisältämä vaikuttava aine on nimeltään safinamidi. Se vaikuttaa lisäämällä liikkeiden säätelyyn liittyvän dopamiiniksi kutsutun aineen pitoisuutta aivoissa. Dopamiinin määrä Parkinsonin tautia sairastavien potilaiden aivoissa on vähentynyt. Xadago-valmistetta käytetään Parkinsonin taudin hoitoon aikuisille.

Keski- tai myöhäisvaiheen Parkinsonin tautia sairastaville potilaille, joiden liikuntakyky vaihtelee äkillisesti hyvästä huonoon, annetaan Xadago-valmistetta lisälääkkeenä joko pelkän levodopalääkkeen lisäksi tai yhdessä muiden Parkinsonin taudin hoitoon käytettävien lääkkeiden kanssa.

### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Xadago-valmistetta**

#### **Älä ota Xadago-valmistetta**

- jos olet allerginen safinamidille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos otat jotakin seuraavista lääkkeistä:
  - monoamiinioksidaasin (MAO) estäjät, kuten selegiliini, rasagiliini, moklobemidi, feneltsiini, isokarboksatsidi, trannylysypromiini (esim. Parkinsonin taudin, masennuksen tai muiden sairauksien hoitoon)
  - petidiini (vahva kipulääke).  
Xadago-hoidon lopettamisen jälkeen on odotettava ainakin 7 päivää ennen MAO:n estäjien tai petidiinin käytön aloittamista.
- jos sinulla on todettu vakavia maksavaivoja
- jos sinulla on silmäsairaus, joka saattaa suurentaa mahdollista verkkokalvon (valoherkät kerrokset silmän takaosassa) vahingoittumisen riskiä, esim. albinismi (ihon ja silmien pigmentti puuttuu), verkkokalvon rappeutuminen (silmän takaosassa olevan valoherkän kerroksen solujen surkastuminen) tai uveiitti (tulehdus silmän sisällä), perinnöllinen verkkokalvosairaus (suvuittain esiintyviä näkökyvyn häiriöitä) tai vaikea etenevä diabeettinen verkkokalvosairaus (diabetekseen liittyvä näkökyvyn etenevä heikkeneminen).

## **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Xadago-valmistetta

- jos sinulla on maksaongelmia
- potilaiden ja heitä hoitavien henkilöiden on syytä olla tietoisia tietyistä pakonomaisista käyttäytymismuodoista, kuten pakkotoiminnot, pakkomielteiset ajatukset, pelihimo, seksuaalisen halun lisääntyminen, yliseksuaalisuus, äkkipikainen käyttäytyminen ja pakonomainen tuhlaminen tai ostovimma, joita on muiden Parkinsonin taudin hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden käytön yhteydessä
- hallitsemattomia nykiviä liikkeitä voi ilmetä tai ne voivat pahentua, kun Xadago-valmistetta käytetään yhdessä levodopan kanssa.

## **Lapset ja nuoret**

Xadago-valmisteen käyttöä ei suositella alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille, koska sen turvallisuudesta ja tehosta tässä ikäryhmässä ei ole riittävästi tietoa.

## **Muut lääkevalmisteet ja Xadago**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Pyydä lääkäriltä neuvoa ennen kuin otat mitään seuraavista lääkkeistä samaan aikaan Xadago-valmisteen kanssa:

- vilustumislääkkeet tai yskänlääkkeet, jotka sisältävät dekstrometorfaania, efedriinia tai pseudoefedriinia
- selektiivisiksi serotoniinin takaisinoton estäjiksi (SSRI) kutsutut lääkkeet, joita käytetään tyypillisesti ahdistuneisuuden ja joidenkin persoonallisuushäiriöiden hoitoon (esim. fluoksetiini tai fluvoksamiini)
- serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI) joita käytetään masennustilan ja muiden mielialahäiriöiden hoitoon, esim. venlafaksiini
- kolesterolilääkkeet, kuten rosuvastatiini, pitavastatiini, pravastatiini
- fluorokinoloni-antibiootit, kuten siprofloksasiini
- immuunijärjestelmään vaikuttavat lääkkeet, kuten metotreksaatti
- metastasoivan karsinooman hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten topotekaani
- kivun ja tulehduksen hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten diklofenaakki
- tyyppin 2 diabeteksen hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten glyburidi, metformiini
- virusinfektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten asikloviiri, gansikloviiri

## **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

### Raskaus

Naisten, jotka ovat raskaana tai jotka voivat tulla raskaaksi, mutta eivät käytä riittävää ehkäisyä, ei pidä käyttää Xadago-valmistetta.

### Imetys

Xadago erittyy todennäköisesti rintamaitoon. Xadago-valmistetta ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

## **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Safinamidi-hoidon aikana saattaa ilmetä uneliaisuutta ja huimausta. Sinun on kuitenkin oltava varovainen käyttäessäsi vaarallisia koneita ja ajaessasi autoa, kunnes on selvää, että Xadago ei vaikuta näihin toimiin millään tavalla.

Kysy lääkäriltä neuvoa ennen kuin ajat autoa tai käytät koneita.

## **3. Miten Xadago-valmistetta otetaan**

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Suositteltu aloitusannos on yksi 50 mg:n Xadago-tabletti (annosta voidaan suurentaa yhteen 100 mg:n tablettiin) kerran vuorokaudessa, mieluiten aamulla, suun kautta veden kanssa. Xadago voidaan ottaa joko aterian yhteydessä tai tyhjiin mahaan.

Jos sinulla on kohtalainen maksan vajaatoiminta, älä ota enempää kuin 50 mg vuorokaudessa – lääkäri kertoo, koskeeko tämä sinua.

#### **Jos otat enemmän Xadago-valmistetta kuin sinun pitäisi**

Jos olet ottanut liian monta Xadago-tablettia, verenpaineesi saattaa kohota, saatat kokea ahdistuneisuutta, sekavuutta, hajamielisyyttä, unettomuutta, huimausta, pahoinvointia, pupillien laajenemista tai sinulle voi tulla tahattomia liikkeitä. Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin ja ota Xadago-pakkaus mukaasi.

#### **Jos unohdat ottaa Xadago-valmistetta**

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Jätä väliin jäänyt annos ottamatta ja ota seuraava annos samaan aikaan, kuin otat sen normaalisti.

#### **Jos lopetat Xadago-valmisteen oton**

Älä lopeta Xadago-valmisteen ottamista keskustelematta ensin lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

### **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Hypertensiivisen kriisin (hyvin korkea verenpaine, pyörtyminen), pahanlaatuisen neuroleptioireyhtymän (sekavuus, hikoilu, lihasjäykkyys, elimistön liiallinen lämpäminen, veren kreatiiniinikinaasientsyymin nousu), serotoniinioreyhtymän (sekavuus, korkea verenpaine, lihasjäykkyys, aistiharhat), ja verenpaineen laskun tapauksessa hakeudu lääkärin hoitoon.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu keski- ja myöhäisvaiheen Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla (jotka ottivat safinamidia joko pelkän levodopan tai muiden Parkinsonin taudin hoitoon käytettyjen lääkkeiden lisäksi):

**Yleiset** (enintään 1 henkilöllä 10:stä): unettomuus, vaikeus suorittaa tahdonalaisia liikkeitä, uneliaisuus, huimaus, päänsärky, Parkinsonin taudin paheneminen, silmän linssin sameus, verenpaineen lasku seisomaan noustessa, pahoinvointi, kaatuminen.

**Melko harvinaiset** (enintään 1 henkilöllä 100:sta): virtsatietulehdus, ihosyöpä, raudanpuute, pieni valkosolumäärä, punasolujen poikkeavuus, ruokahalun väheneminen, veren suuri rasvapitoisuus, ruokahalun lisääntyminen, korkea verensokeri, harhakuvat, surullinen olo, epätavalliset unet, pelko ja huolestuneisuus, sekavuustila, mielialan vaihtelut, lisääntynyt seksuaalinen kiinnostus, poikkeavat ajatukset ja käsityskyky, levottomuus, unihäiriöt, tunnettomuus, epätasapaino, tuntoaistin heikkeneminen, normaalista poikkeava pitkittynyt lihasjännittyneisyys, pään alueen epämukavuuden tunne, puhevaikeudet, pyörtyminen, muistin heikentyminen, näön hämärtyminen, sokea piste, kahtena näkeminen, valoherkkyys, silmän takaosan valoherkän kerroksen häiriöt, silmän punoitus, suurentunut paine silmässä, tunne, että huone pyörii, nopeat sydämenlyönnit, epäsäännöllinen syke, hidastunut syke, korkea verenpaine, matala verenpaine, suurentuneet ja kiemuraiset verisuonet, yskä, hengitysvaikeudet, nenän vuotaminen, ummetus, närästys, oksentelu, suun kuivuminen, ripuli, vatsakivut, poltot vatsassa, ilmavaivat, täyden olon tunne, kuolaaminen, suun haavauma, hikoilu, kutina, valoherkkyys, ihon punoitus, selkäkipu, nivelkipu, krampit, jäykkyys, kipu säärissä tai käsivarsissa, lihasheikkous, painavuuden tunne, lisääntynyt yöllinen virtsaamistarve, kipu virtsatessa, yhdyntävaikeudet miehillä, uupumus, heikkouden tunne, epävakaa kävely, jalkaterien turvotus, kipu, kuuma olo, painon lasku, painon nousu, poikkeavat verikokeet, veren korkeat rasva-arvot, kohonnut

verensokeri, poikkeava EKG, maksan toimintakokeiden poikkeavat tulokset, virtsakokeiden poikkeavat tulokset, verenpaineen lasku, verenpaineen nousu, poikkeavuus silmätarkastuksessa, murtuma jalassa.

**Harvinaiset** (enintään 1 henkilöllä 1000:sta): keuhkokuume, ihon infektio, kurkkukipu, nenäallergiat, hammasinfektio, virusinfektio, muu kuin syövästä johtuva ihon vaiva/kasvu, valkosolujen poikkeavuudet, vaikea painon lasku ja heikkous, veren kaliumpitoisuuden suureneminen, hallitsemattomat halut, tietoisuuden heikkeneminen, hämmäntyneisyys, näkemänsä väärin ymmärtäminen, vähentynyt seksuaalinen halu, itsepintaiset ajatukset, tunne, että joku haluaa sinulle pahaa, ennenaikainen siemensyöksy, vastustamaton tarve nukkua, sosiaalisten tilanteiden pelko, itsemurha-ajatukset, kömpelyys, herkkä häiriintyvyys, makuaistin heikkeneminen, heikot/hitaat refleksit, säteilevä kipu alaraajoissa, jatkuva tarve liikuttaa jalkoja, uneliaisuuden tunne, poikkeavuudet silmissä, diabeteksestä johtuva etenevä näön heikkeneminen, lisääntynyt kyynelnesteen erityys, hämäräsokeus, karsastus, sydänkohtaus, verisuonten ahtautuminen, erittäin korkea verenpaine, puristava tunne rinnassa, puhevaikeudet, vaikeus niellä / kipu niellessä, mahahaava, röyhtäily, mahaverenvuoto, keltaisuus, hiustenlähtö, rakkula, ihoallergia, iho-oireet, mustelmat, hilseilevä iho, yöhikoilu, ihon kipu, ihon värin muutokset, psoriaasi, ihon hilseily, autoimmuunitaudin aiheuttama selkänikamien tulehdus, kylkikipu, nivelten turvotus, tuki- ja liikuntaelinten kipu, lihaskipu, niskakipu, nivelkipu, kysta nivelessä, hallitsematon virtsaamispakko, lisääntynyt virtsaaminen, märkäsoluja virtsassa, virtsaamisen aloitusvaikeus, eturauhasvaiva, rintojen kipu, heikentynyt lääkkeen vaikutus, lääke-intoleranssi, viluisuus, huono olo, kuume, ihon, silmien ja suun kuivuus, verikokeiden poikkeavat tulokset, sivuäänät sydämessä, poikkeavuudet sydämkokeissa, loukkaantumisen jälkeinen turvotus / mustelmien muodostuminen, rasvan tukkima verisuoni, päävamma, suuvamma, luuston vamma, pelihimo.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Xadago-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pahvikotelossa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ”EXP” jälkeen.

Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Xadago sisältää**

- Vaikuttava aine on safinamidi. Yksi tabletti sisältää 50 tai 100 mg safinamidia (metaanisulfonaattina).
- Muut aineet ovat:
  - Tablettiydin: mikrokiteinen selluloosa, tyyppin A krospovidoni, magnesiumstearaatti, vedetön kolloidinen piidioksidi.
  - Tabletin päällyys: hypromelloosi, makrogoli (6000), titaanidioksidi (E171), punainen rautaoksidi (E172), kiille (E555).

**Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)**

Xadago 50 mg on oranssista kupariin vivahtava, pyöreä, kaksoiskovera, 7 mm:n läpimittainen kalvopäällysteinen, metallinhohtoinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”50”.

Xadago 100 mg on oranssista kupariin vivahtava, pyöreä, kaksoiskovera, 9 mm:n läpimittainen kalvopäällysteinen, metallinhohtoinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”100”.

Xadago on saatavana pakkauksissa, jotka sisältävät 14, 28, 30, 90 tai 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

**Myyntiluvan haltija**

Zambon S.p.A.  
Via Lillo del Duca 10  
20091 Bresso (MI)  
Italia  
puh: +39 02665241  
faksi: +39 02 665 01492  
email: info.zambonspa@zambongroup.com

**Valmistaja**

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

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**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**  
Zambon S.p.A.  
Тел./Tel/Τηλ/Šimi: + 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

**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

**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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta  
<http://www.ema.europa.eu>.