

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Xadago 50 mg filmuhúðaðar töflur
Xadago 100 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Xadago 50 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur safínamíðmetansúlfónat sem jafngildir 50 mg af safínamíði.

Xadago 100 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur safínamíðmetansúlfónat sem jafngildir 100 mg af safínamíði.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla)

Xadago 50 mg filmuhúðaðar töflur

Appelsínugul til koparlítuð, kringlótt, tvíkúpt filmuhúðuð tafla, 7 mm í þvermál með málmgljáa og styrkleikann „50“ upphleyptan á annarri hlið töflunnar.

Xadago 100 mg filmuhúðaðar töflur

Appelsínugul til koparlítuð, kringlótt, tvíkúpt filmuhúðuð tafla, 9 mm í þvermál með málmgljáa og styrkleikann „100“ upphleyptan á annarri hlið töflunnar.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Xadago er ætlað sem viðbótarmeðferð hjá fullorðnum sjúklingum með sjálfvakta Parkinsons-veiki (PD) á mið- og síðari-stigum sjúkdóms sem fá stöðugan skammt af levódópa (L-dópa) einan sér eða í tengslum við önnur PD-lyf, og sýna breytilega svörun við lyfjagjöf.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Hefja skal meðferð með safínamíði með 50 mg á sólarhring. Dagskammtinn má auka upp í 100 mg/sólarhring í samræmi við klínískar þarfir einstaklingsins.
Ef gleymist að taka inn skammt, skal taka inn næsta skammt á sama tíma daginn eftir.

Aldraðir

Engra breytinga er þörf á skammtastærðum hjá öldruðum sjúklingum.

Reynsla af notkun safínamíðs hjá sjúklingum eldri en 75 ára er takmörkuð.

Skert lifrarstarfsemi

Safínamíð skal ekki nota hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3). Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi. Lægri skammtastærðin 50 mg/sólarhring er ráðlögð hjá sjúklingum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi. Ef ástand sjúklings þróast úr miðlungs yfir í alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi skal hætta notkun safínamíðs (sjá kafla 4.4).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á neinni aðlögun skammtastærðar hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun safínamíðs hjá börnum og unglingum undir 18 ára aldri. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Safínamíð skal taka inn með vatni.

Safínamíð má taka inn með eða án matar.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu / virku efnunum eða einhverju hjálparefna sem talin eru upp í kafla 6.1. Samhliðameðferð með öðrum mónóamínóksíðasa (MAO)-hemlum (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Samhliðameðferð með petidíni (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Notkun hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

Notkun sjúklunga með litarleysi (albinismus), hrömun sjónu, æðahjúpsbólgu, erfðan sjónukvilla eða alvarlegan og versnandi sykursýkissjónukvilla (sjá kafla 4.4 og 5.3).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Almenn varnaðarorð

Almennt má nota safínamíð með sérhæfðum serótónínendurupptökuhemlum (SSRI-hemlum) í lægsta virka skammti þegar varúðar er gætt vegna serótónvirkra einkenna. Einkum skal forðast samhliða notkun safínamíðs með flúóxetíni eða flúvoxamíni, en ef samhliðameðferð er nauðsynleg skal nota þessi lyf í litlum skömmtum (sjá kafla 4.5). Íhuga skal útskolunartímabil áður en meðferð með safínamíði hefst, sem samsvarar fimmföldum helmingunartíma þeirra SSRI-hemla sem áður voru notaðir.

Líða verða a.m.k. 7 dagar frá því að hætt var að taka safínamíð og þar til meðferð með MAO-hemlum er hafin (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Þegar safínamíð er gefið samhliða lyfjum sem eru hvarfaefni BCRP (breast cancer resistance protein), skal vinsamlega vísað í samantekt um eiginleika þessara tilteknu lyfja.

Skert lifrarstarfsemi

Gæta skal varúðar þegar meðferð með safínamíði er hafin hjá sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi. Ef ástand sjúklings þróast úr miðlungs yfir í alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi skal hætta notkun safínamíðs (sjá kafla 4.2, 4.3 og 5.2).

Hugsanleg sjónhimnuhrörnun hjá sjúklingum með fyrri sögu um sjónhimnusjúkdóm

Ekki skal gefa safínamíð sjúklingum með sögu um augnkvilla sem gætu aukið hættuna á hugsanlegum áhrifum á sjónhimnu (t.d. sjúklingum með fjölskyldusögu um arfgenga sjónhimnusjúkdóma, sjónufreknur eða forsögu um æðahjúpsbólgu), sjá kafla 4.3 og 5.3.

Hvataröskun (impulse control disorder, ICD)

Hvataröskun getur komið fram hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með dópamínörvandi lyfjum og/eða í dópamínvirkri meðferð. Greint hefur verið frá hvataröskun eftir gjöf annarra MAO-hemla. Safínamíð-meðferð hefur ekki verið tengd við aukningu á hvataröskun.

Sjúklingar og umönnunarfólk ættu að vera meðvitað um hegðunarleg einkenni hvataröskunar sem fram koma hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með MAO-hemlum, þar á meðal tilfelli árattu, þráhyggjuhugsunar, sjúklegar spilafíknar, aukinnar kynhvatar, kynferðislegrar ofvirkni, hvatvísrar hegðunar og árattukenndrar eyðslu og innkaupa.

Dópamínvirkar aukaverkanir

Safinamíð gefið samhliða levódópa getur eflt aukaverkanir levódópa og sú hreyfibilun sem fyrir er getur orðið verri, sem krefst minnkunar á skammti levódópa. Þessi áhrif var ekki að sjá þegar safinamíð var notað samhliða dópamínörvandi lyfjum hjá sjúklingum með Parkinsons-veiki á upphafsstigi.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

In vivo og in vitro lyfjamilliverkanir

MAO-hemlar og petidín

Safinamíð má ekki gefa með öðrum MAO-hemlum (þ.m.t. móklóbemíði) þar sem hættu getur verið á ósértækri MAO-hömlun sem getur leitt til háþrýstingskreppu (sjá kafla 4.3).

Tilkynnt hefur verið um alvarlegar aukaverkanir við samhliða notkun petidíns og MAO-hemla. Þar sem áhrifin geta tengst öllum lyfjaflokknum (class effect) er samhliða gjöf safinamíðs og petidíns frábending (sjá kafla 4.3).

Tilkynnt hefur verið um milliverkanir við samhliða notkun MAO-hemla og adrenvirkra lyfja. Í ljósi MAO-hamlandi virkni safinamíðs skal gæta varúðar við samhliða gjöf safinamíðs og adrenvirkra lyfja eins og þeirra sem eru í lyfjum til notkunar í nef eða munn og draga úr þrota eða bólgu, eða kvefilyfjum sem innihalda efedrín eða pseudóefedrín (sjá kafla 4.4).

Dextrómetorfan

Tilkynnt hefur verið um lyfjamilliverkanir við samhliða notkun dextrómetorfans og ósérhæfðra MAO-hemla. Í ljósi MAO-hamlandi virkni safinamíðs er ekki mælt með samhliða gjöf safinamíðs og dextrómetorfans, en ef samhliða meðferð er nauðsynleg skal nota það með varúð (sjá kafla 4.4).

Þunglyndislyf

Forðast skal samhliða notkun safinamíðs og flúoxetíns eða flúvoxamíns (sjá kafla 4.4), þessi varúðarráðstöfun stafar af alvarlegum aukaverkunum sem hafa komið fram í sjaldgæfum tilvikum (t.d. serótónínheilkenni) þegar SSRI-hemlar og dextrómetorfan hefur verið notað með MAO-hemlum. Ef nauðsyn krefur skal gefa minnsta virka skammt við samhliða notkun þessara lyfja. Íhuga skal útskolunartímabil áður en meðferð með safinamíði er hafin, sem samsvarar fimmföldum helmingunartíma þeirra SSRI-hemla sem áður voru notaðir.

Tilkynnt hefur verið um alvarlegar aukaverkanir við samhliða notkun sértækra serótónínendurupptökuhemla (SSRI), serótónín noradrenalín endurupptökuhemla (SNRI), þríhringlaga/fjórhrlinglaga geðdeyfðarlyfja og MAO-hemla (sjá kafla 4.4). Í ljósi hinnar sértæku og afturkræfu MAO-B tálmandi virkni safinamíðs má gefa geðdeyfðarlyf en nota skal lægsta nauðsynlega skammt.

In vivo og in vitro lyfjahvarfamilliverkanir

Safinamíð getur *in vitro* tímabundið hamlað BCRP. Vægar milliverkanir komu fram í rannsókn á lyfjamilliverkunum við rósuvastatín (AUC aukning á milli 1,25 til tvöföld) en enga marktækar milliverkanir fundust við díklófenak hjá mönnum.

Mælt er með að vakta sjúklinga þegar safinamíð er tekið með lyfjum sem eru hvarfefni BCRP (t.d. rósuvastatín, pítavastatín, pravastatín, síprófloxasin, metótrexat, tópótekan, díklófenak eða glýbúríð) og vísað er í samantekt á eiginleikum þeirra lyfja ef aðlögunar skammta er þörf.

Safinamíð er nær eingöngu skilið út með umbroti, einkum fyrir tilstilli afkastamikilla amíðasa sem hefur ekki enn verið lýst. Safinamíð skilst út aðallega í þvagi. Í lifrarfrymisögnum manna (*human liver microsomes*, HLM) virðist N-alkýlsviptingin vera hvötuð af CYP3A4, þar sem ketókónasól hamlaði úthreinsun safinamíðs í HLM um 90%.

Safinamíð hindrar OCT1 *in vitro* í þéttni sem samsvarar þéttni í portæð við klíniska notkun. Því er nauðsynlegt að gæta varúðar þegar safinamíð er tekið samhliða lyfjum sem eru OCT1 hvarfefni og með svipað T_{max} og safinamíð (2 klukkustundir) (t.d. metformín, acíklóvír, gancíklóvír) þar sem útsetning fyrir þessum hvarfefnum kann að aukast í kjölfarið.

Umbrotsefnið NW-1153 er hvarfefni fyrir OAT3 við klíniska viðeigandi þéttni.

Lyf sem eru hemill á OAT3 og sem gefin eru samhliða safinamíði geta dregið úr úthreinsun NW-1153 og geta því aukið almenna útsetningu þess. Almenn útsetning NW-1153 er lítil (1/10 af móðurefni safinamíðs). Þessi hugsanlega aukning hefur mjög líklega ekkert klínískt vægi þar sem NW-1153, fyrsta efnið í umbrotaferlinu, er umbreytt frekar í annars- og þriðja stigs umbrotsefni.

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri

Ekki má nota safinamíð hjá konum á barneignaraldri nema notuð sé örugg getnaðarvörn.

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun safinamíðs á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Xadago er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir.

Brjóstagjöf

Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfhrif / eiturefnaáhrif hjá dýrum hafa sýnt að safinamíð skilst út í mjólk (sjá nánari upplýsingar í kafla 5.3).

Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Konur sem hafa barn á brjósti eiga ekki að nota Xadago.

Frjósemi

Dýrarannsóknir benda til þess að meðferð með safinamíði tengist skaðlegum áhrifum á æxlunargetu kvenrotta og gæði sæðis. Hefur ekki áhrif á frjósemi karlrotta (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Svefnhöfði og sundl geta komið fram meðan á meðferð með safinamíði stendur. Þess vegna skulu sjúklingar gæta varúðar við notkun hættulegra véla, þar á meðal ökutækja, þar til þeir eru nokkuð vissir um að safinamíð hafi ekki neikvæð áhrif á þá.

4.8 Aukaverkanir

Yfirlit öryggissniðsins

Hreyfitruflanir voru algengasta aukaverkunin sem greint var frá hjá sjúklingum sem fengu safínamíð þegar þau voru notuð í samsettri meðferð með L-dópa einu sér eða í samsettri meðferð með annarri meðferð sjúklinga með Parkinsons-veiki.

Vitað er að alvarlegar aukaverkanir geta átt sér stað með samhliðanotkun SSRI, SNRI, þríhringlaga/fjórhrlinglaga geðdeyfðarlyfja og MAO-hemla, svo sem háþrýstingskreppa (hár blóðþrýstingur, lost), illkynja sefunarheilkenni (rugl, sviti, vöðvastífleiki, ofurhiti, aukning á CPK), serótónínheilkenni (rugl, háþrýstingur, vöðvastífni, ofskynjanir), lágþrýstingur. Með MAO-hemlum hefur verið tilkynnt um lyfjamilliverkanir með samhliðanotkun adrenergískra lyfja.

Hvataröskun; sjúkleg spilafíkn, aukin kynhvöt, kynferðisleg ofvirkni, árátukennd eyðsla og innkaup, ofát og árátukennt át geta komið upp hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með dópamínörva og/eða fá aðrar dópamínvirkar meðferðir.

Listi í töflu yfir aukaverkanir

Taflan hér á eftir sýnir allar tilkynntar aukaverkanir í klínískum samanburðarrannsóknunum þar sem álitid var að tengsl væru á milli aukaverkananna.

Aukaverkanir eru flokkaðar samkvæmt eftirfarandi tíðniflokkun: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Líffæraflokkur	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra			Þvagfærasýking	Berkjulungnabólga, blóðkýli, nefkoksþólga, graftarhúðkvilli, nefslímubólga, tannsyking, veirusmitun
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)			Grunnfrumukrabbamein	Húðsepi, sortuæxli, ellivörtur, totuvarta á húð
Blóð og eitlar			Blóðleysi, hvítfrumnafæð, rauð blóðkorn óeðlileg	Eósínfíklager, eitilfrumnafæð
Efnaskipti og næring			Minni matarlyst, þríglýseríðhækkun, aukin matarlyst, kólesterólhækkun, blóðsykurshækkun,	Kröm, blóðkalíumhækkun

Líffæraflokkur	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Geðræn vandamál		Svefnleysi	Ofskynjanir, þunglyndi, óeðlilegir draumar, kvíði, óráð, geðsveiflur, aukin kynhvöt, geðtruflun, eirðarleysi, svefnröskun	Árátta, óráð, vistarfirring, skynvilla, hvatvís hegðun, kyndeifð, þráhyggjuhugsanir, vænisyki, ofbrátt sáðlát, svefnflog, félagsfælni, sjálfsmorðshugsanir
Taugakerfi		Hreyfitruflun svefnhöfði, sundl, höfuðverkur, Parkinsons-veiki	Náladofi, jafnvægisröskun, tilfinningarvannæmi, trufluð vöðvaspenna, höfuðþægindi tormæli, yfirlið, vitsmunaröskun	Samhæfing óeðlileg, truflun á athygli, bragðskynstruflun, vanviðbrögð, rótarverkur, fótaóeirð, slæving
Augu		Drer	Óskýr sjón, sjónsviðseyða, tvísýni, ljósfælni, sjónuröskun, tárubólga, gláka	Sjóndepra, litskynvilla, sykursýkissjónukvilli, sjónroði, augnblæðing, augnverkur, bjúgur í augnlokum, fjarsýni, glærubólga, aukin táramyndun, náttblinda, doppubjúgur, ellifjarsýni, rangeygð
Eyru og vöndunarhús			Svimi	
Hjarta			Hjartsláttarónot, hraðsláttur, sínushægsláttur, hjartsláttartruflun	Hjartadrep
Æðar		Réttstöðublóðþrýstingsfall	Háþrýstingur, lágþrýstingur, æðahnútur	Slagæðakrampi, æðakölkun, háþrýstingskreppa
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti			Hósti, andþrengsli, nefrennsli	Berkjukrampi, raddtruflun, verkir í munni og koki
				krampi í munni og koki
Meltingarfæri		Ógleði	Hægðartregða, meltingartruflanir, uppköst,	Ætisár, uppsala, blæðing í efri hluta

Líffæraflokkur	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
			þurr munnur, niðurgangur, kviðverkur, magabólga, vindgangur, þaninn kviður, aukin munnvatnsmyndun, vélindabakflæðissjúkdómur, munnangursbólga	meltingarvegur
Lifur og gall				Gallrauðadreyri
Húð og undirhúð			Ofsvitnun, almennur kláði, ljósofnæmisexem, hörundsroði	Skalli, blöðdur, snertiofnæmi, húðsjúkdómur, blóðhlaup, hornlagsskæningur, nætursviti, húðverkur, litunarröskun, sóri, flösuexem
Stoðkerfi og bandvefur			Bakverkur, liðverkur, vöðvakrampi, vöðvastífleiki, verkir í útlimum, vöðvaslappleiki, tilfinning fyrir þyngslum	Hryggikt, verkur í huppi, liðabólga, verkir í stoðkerfi, vöðvaþrautir, hálsverkir, liðahrörnun, hálahimnubelgur
Nýru og þvagfæri			Næturmiga, þvaglátstregða	Aðkallandi þvaglát, ofsamiga, graftarmiga, þvagteppa
Æxlunarfæri og brjóst			Risvandamál	Góðkynja hvekkstækkun, brjóstsýking, brjóstverkur
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað			Þreyta, þróttleysi, gangtruflun, útlægur bjúgur, verkur, hitatilfinning	Minnkun á verkun lyfs, lyfjaóþol, kuldatilfinning, lympa, sóthiti, vefþurrkur,

Líffæraflokkur	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Rannsóknaniðurs töður			Þyngdartap, þyngdaraukning, blóðkreatínínasi aukning á þrigglýseríði í blóði, hækkaður blóðsykur, aukning á þvagefni í blóði, aukning á alkalískum fosfasata aukning á bíkARBónati í blóði, aukning á kreatíníni í blóði, lengt QT-bil í hjartalínuriti, óeðlilegflífrapróf, þvaggreining óeðlileg, hækkaður blóðþrýstingur, lækkaður blóðþrýstingur, óeðlileg augngreining	Lækkað kalsíum í blóði, lækkað kalíum í blóði, lækkað kólesteról í blóði, hækkun á líkamshita hjartaóhljóð, óeðlilegt áreynslupróf á hjartaf, minnkun á blóðkornaskilum, minnkun á blóðrauða, minni INR-storknunartími lækkaður, fækkun eitilfrumna, fækkun blóðflagna, aukning á mjög lágu þéttnituprótni (LDL)
Áverkar og eitranir		Byltur	Fótabreinbrot	Mar, fitublóðrek, höfuðáverkar, munnáverkar, áverkar á beinagrind
Félagslegar aðstæður				Spilafíkn

Lýsing á völdum aukaverkunum

Hreyfitruflun var algengasta aukaverkunin hjá sjúklingum sem tóku safínamíð þegar það var notað með L-dópa eitt og sér eða í sambandi við aðrar meðferðir við Parkinsons-veiki. Hreyfitruflun kom snemma fram í meðferðinni og var metin „alvarleg“, og gerði það að verkum að mjög fáir sjúklingar hættu í meðferðinni (um það bil 1,5%), og ekki reyndist þörf á minnkun á skammti hjá nokkrum sjúklingi.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtn

Tilkynnt var um rugl, syfju, gleymsku og útvíkkuð sjáöldur hjá einum sjúklingi sem grunur leikur á að hafi tekið meira en daglega ávísaða skammtinn 100 mg í einn mánuð. Þessi einkenni gengu til baka þegar hætt var inntöku lyfisins, án afleiðinga.

Áætluð atvik eða einkenni eftir viljandi eða óviljandi ofskömmtn safínamíðs tengjast lyfhrifum þess: MAO-B hömlun með virkniháðri hömlun Na⁺ ganga. Einkenni mikillar MAO-B hömlunar (aukningar á dópamínmagi) geta verið háþrýstingur, stöðubundinn lágþrýstingur, ofskynjanir, æsingur, ógleði, uppköst og hreyfitruflanir.

Ekkert þekkt mótefni er til við safínamíð eða sérstök meðferð við ofskömmtun safínamíðs. Ef veruleg ofskömmtun safínamíðs á sér stað, skal stöðva meðferðina og veita stuðningsmeðferð samkvæmt klínískum ábendingum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf við Parkinsons-veiki, mónóamínóoxidas-B-hemlar, ATC-flokkur: N04BD03.

Verkunarháttur

Safínamíð verkar fyrir tilstilli dópamínvirks og ekki-dópamínvirks verkunarmáta. Safínamíð er mjög sértækur og afturkræfur MAO-B hemill sem veldur aukningu utanfrumumagns af dópamíni í rákakjarna. Safínamíð tengist ástandsháðri hömlun spennustýrðra natríum (Na^+) ganga og temprun á örvaðri losun glútamats. Ekki hefur verið sýnt fram á að hve miklu leyti ekki-dópamínvirk áhrif stuðli að heildaráhrifum.

Lyfhrif

Líkan fyrir lyfjahvörf þýðis sem þróað var út frá rannsóknum á sjúklingum með Parkinsons-veiki benda til þess að lyfjahvörf og lyfhrif safínamíðs séu ekki háð aldri, kyni, þyngd, nýrnastarfsemi og útsetningu fyrir levódópa, sem gefur til kynna að ekki sé nauðsynlegt að breyta skömmtum samkvæmt þessum breytum.

Sameiginleg greining á aukaverkunum úr klínískum samanburðarrannsóknum á sjúklingum með Parkinsons-veiki bendir til þess að samhliðagjöf safínamíðs með breiðum flokki algengra lyfja í þessum sjúklingahópi (blóðþrýstingslækkandi lyfjum, beta-blokkum, kólesteróllækkandi lyfjum, bólgueyðandi lyfjum sem ekki eru sterar, prótónupumpuhemlum, þunglyndislyfjum o.s.frv.) tengist ekki aukinni hættu á aukaverkunum. Rannsóknir voru ekki lagskiptar fyrir samlyfjameðferð og engar slembiræðaðar rannsóknir á milliverkunum voru framkvæmdar fyrir þessi lyf.

Verkun

Rannsóknir á sjúklingum með Parkinsons-veiki á mið- og síðara-stigi

Verkun safínamíðs sem viðbótarmeðferð fyrir sjúklinga með Parkinsons-veiki á mið- og síðari stigum og með sveiflur í hreyfifærni sem taka L-dópa eitt og sér eða í samsettri meðferð með öðrum Parkinsons-lyfjum var metið í tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu. Rannsókn SETTLE (rannsókn 27919; 50-100 mg/dag; 24 vikur) og rannsókn 016/018 (50 og 100 mg/dag; 2 ára tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu).

Helsti mælikvarðinn á verkun var breyting frá upphafsgildi til endapunktur á „ON-tímabil (einkennalaus) án óþægilegrar hreyfitruflunar“.

Aukamælikvarði á verkun innihélt „OFF-tímabil“ (með einkennum), UPDRS II og III (Unified Parkinson's Disease Rating Scale – kafla II og III), og CGI-C (Clinical Global Impression of Change)

Bæði SETTLE og 016/018 rannsóknirnar sýndu mikilvæga yfirburði safínamíðs í samanburði við lyfleysu við markskammt 50 og 100 mg/dag fyrir aðal- og aukaverkunarbreitur, eins og tekið er saman í töflunni hér fyrir neðan. Áhrif „ON“-tímabilsins var viðhaldið við lok 24 mánaða tvíblinds meðferðartímabils fyrir báða safínamíð-skammta borið saman við lyfleysu.

Rannsókn	016 (24 vikur)			016/018 (2 ár)			27919 (SETTLE) (24 vikur)	
Skammtur (mg/dag) (a)	Lyfleysa	Safinamíð		Lyfleysa	Safinamíð		Lyfleysa	Safinamíð
		50	100		50	100		50-100 (d)
Slembiraðað	222	223	224	222	223	224	275	274
Aldur (ár) (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)
Tímalengd Parkinsons- veiki (í árum) (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“-tímabil með hreyfitruflunum sem ekki eru óþægileg (klst.) (c)								
Upphafsgildi (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)
Breyting LSM (SE)	0,5 (0,2)	1,0 (0,2)	1,2 (0,2)	0,8 (0,2)	1,4 (0,2)	1,5 (0,2)	0,6 (0,1)	1,4 (0,1)
LS mism. á móti lyfleysu		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-gildi		0,0054	0,0002		0,0110	0,0028		<0,0001
„OFF“-tímabil (klst.) (c)								
Upphafsgildi (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)
Breyting LSM (SE)	-0,8 (0,20)	-1,4 (0,20)	-1,5 (0,20)	-1,0 (0,20)	-1,5 (0,19)	-1,6 (0,19)	-0,5 (0,10)	-1,5 (0,10)
LS mism. á móti lyfleysu		-0,6	-0,7		-0,5	-0,6		-1,0
95% CI		[-0,9, -0,3]	[-1,0, -0,4]		[-0,8, -0,2]	[-0,9, -0,3]		[-1,3, -0,7]
p-gildi		0,0002	<0,0001		0,0028	0,0003		<0,0001
UPDRS III (c)								
Upphafsgildi (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)
Breyting LSM (SE)	-4,5 (0,83)	-6,1 (0,82)	-6,8 (0,82)	-4,4 (0,85)	-5,6 (0,84)	-6,5 (0,84)	-2,6 (0,34)	-3,5 (0,34)
LS mism. á móti lyfleysu		-1,6	-2,3		-1,2	-2,1		-0,9
95% CI		[-3,0, -0,2]	[-3,7, -0,9]		[-2,6, 0,2]	[-3,5, -0,6]		[-1,8, 0,0]
p-gildi		0,0207	0,0010		0,0939	0,0047		0,0514
UPDRS II (c)								
Upphafsgildi (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)
Breyting 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 mism. á móti lyfleysu		-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-gildi		0,0367	0,0007		0,0676	0,0010		0,0564
Greining svaranda (post-hoc) (c)								
„ON“-tímabil, aukning ≥60 mínútur	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-gildi		0,0233	0,0122		0,0308	0,1481		0,0013

Rannsókn	016 (24 vikur)			016/018 (2 ár)			27919 (SETTLE) (24 vikur)	
Skammtur (mg/dag) (a)	Lyfleysa	Safinamíð		Lyfleysa	Safinamíð		Lyfleysa	Safinamíð
		50	100		50	100		50-100 (d)
≥60 mínútna aukning á „ON“-tímabili og minnkun á OFF“-tímabili og ≥ 30% framför á UPDRS III	32 (15,1)	52 (24,0)	56 (25,9)	28 (13,2)	43 (19,8)	42 (19,4)	24 (8,8)	49 (18,1)
p-gildi		0,0216	0,0061		0,0671	0,0827		0,0017
CGI-C: sjúklingum sem fór fram / fór mjög mikið fram	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-gildi (e)		0,0017	0,0002		0,0962	0,0575		<0,0001
(a) Daglegur markskammtur, (b) meðal (SD), (c) greiningarþýði (mITT); MMRM-líkan fyrir breytingu frá upphafsgildi til endapunktur inniheldur meðferð, svæði og vitjun sem föst áhrif, og gildi upphafsgildis sem skýribreyta; (d) markskammtur 100 mg/dag; (e) greiningarþýði (mITT); gögn framsett sem fjöldi (hundraðshluti) sjúklinga í hverjum hópi sem ná skilgreiningunni á svörum; (f) kí-kvaðrat gildi á gagnlíkindahlutfalli meðferðarhópsins miðað við lyfleysu með því að nota líkan aðfallsgreiningu hlutfalla með föst áhrif fyrir meðferð og land. SE Stöðluð villa, SD Staðlað frávik, LSM Meðaltal minnstu fervika, LS mismunur minnstu fervika á móti lyfleysu mITT-þýði: Rannsókn 016/018 - lyfleysa (n = 212), safinamíð 50 mg/dag (n = 217) og 100 mg/dag (n = 216), og SETTLE - lyfleysa (n = 270), safinamíð 5-100 mg/dag (n = 273).								

Börn

Lyfhrif safinamíðs hafa ekki verið metin hjá börnum og unglingum.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Frásog safinamíð er hratt eftir staka og endurtekna skammta til inntöku og nær T_{max} á tímabilinu 1,8 - 2,8 klst. eftir skammtagjöf á fastandi maga. Heildaraðgengi er mikið (95%), sem sýnir að safinamíð frásogast nánast að fullu eftir inntöku og fyrstu umferðar umbrot um lifur er óverulegt. Vegna hins mikla frásogs er safinamíð skilgreint sem mjög gegndræpt efni.

Dreifing

Dreifingarrúmmálið (V_{ss}) er u.þ.b. 165 l sem er 2,5-falt líkamsrúmmál sem gefur til kynna mikla dreifingu safinamíðs utan æðakerfis. Heildarúthreinsun var ákvörðuð 4,6 l/klst. og er safinamíð því skilgreint sem efni með litla úthreinsun.

Plasmapróteinbinding safinamíðs er 88–90%.

Umbrot

Hjá mönnum verður brotthvarf safinamíðs nær eingöngu með umbroti (útskilnaður óbreytts safinamíðs í þvagi var <10%) einkum fyrir tilstilli afkastamikilla amíðasa sem hafa enn ekki verið skilgreindir. *In vitro*-rannsóknir gefa til kynna að hömlun amíðasa í lifrarfrumum manna leiddi til fullkominnar hindrunar á myndun NW-1153. Amíðasi í blóði, plasma, sermi, hermimagavökva og hermiþarmavökva sem og mennsku carboxylesterase hCE-1 og hCE-2 eru ekki ábyrg fyrir umbrotum á safinamíði til NW-1153. Amíðasinn FAAH gat hvatað myndun NW-1153 í aðeins litlu hlutfalli. Því eru aðrir amíðasar líklegir til að taka þátt í umbreytingunni til NW-1153. Umbrot safinamíðs er ekki háð sýtókróm P450 (CYP) byggðum ensímum.

Greining á uppbyggingu umbrotsefna leiddi í ljós þrjá umbrotaferla safinamíðs. Helsta ferlið felur í sér vatnsrofsoxun amíðhlutans sem leiðir til helsta umbrotsefnisins, „safinamíðsýru“ (NW-1153). Annað ferli felur í sér oxunarklofnun á etertengjum sem mynda „O-debensýlað safinamíð“ (NW-1199). Að lokum myndast „N-dealkýluð sýra“ (NV-1689) með oxunarklofnun á amíntengi, annaðhvort í safinamíði (litlu) eða megin umbrotsefni safinamíðsýru (NV-1153) (stóru). „N-dealkýlaða sýran“ (NV-1689) tengist glúkúrónsýru og myndar asýlglúkúróníð. Ekkert þessara umbrotsefna eru lyfjafræðilega virk.

Safinamíð virðist ekki örva eða hamla ensímum eða flutningspróteinum við klíniska mikilvæga þéttni í líkamanum. *In vitro*-rannsóknir á efnaskiptum hafa gefið til kynna að engin mikilvæg virkun eða hömlun á cýtókróm P450, CYP2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A3/5 við þéttni sem skiptir máli ($C_{\max}$ af lausu safinamíði 0,4 μM við 100 mg/dag) í mannum. Sérstakar rannsóknir á milliverkunum lyfja sem gerðar voru með ketókónasóli, L-dópa, CYP1A2 og CYP3A4 hvarfefnum (koffíni og mídasólami) greindu engin klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf safinamíðs, L-dópa, koffíns eða mídasólams.

Rannsókn á massajafnvægi sýndi fram á að plasma $\text{AUC}_{0-24 \text{ klst.}}$ fyrir óbreytta ^{14}C -safinamíðið bar ábyrgð á u.þ.b. 30% af heildar geislavirkni $\text{AUC}_{0-24 \text{ klst.}}$, sem bendir til umfangsmikilla umbrota.

Ferjur

Bráðabirgðarannsóknir *in-vitro* sýndu að safinamíð er hvorki hvarfefni fyrir ferjurnar P-gp, BCRP, OAT1B1, OAT1B3, OATP1A2 né OAT2P1. Umbrotsefnið NW-1153 er ekki hvarfefni fyrir OCT2 eða OAT1 en það er hvarfefni fyrir OAT3. Þessi milliverkun hefur burði til að draga úr úthreinsun NW-1153 og auka útsetningu þess. En kerfisbundin útsetning á NW-1153 er lítil (1/10 af móðurefni safinamíðs) og þar sem það umbrotnar í annars- og þriðja stigs umbrotsefni, er ólíklegt að það sé klínískt marktækt.

Safinamíð hamlar BCRP tímabundið í smápörmunum (sjá kafla 4.5). Safinamíð hamlar OATP1A2 og OATP2P1 við þéttni að 50 μM . Viðeigandi plasmabéttni safinamíðs er verulega lægri, því eru klínískt mikilvægar milliverkanir ólíklegar við samhliða inntöku hvarfefna þessara ferja. NW-1153 er ekki hemill á OCT2, MATE1 eða MATE2-K upp að þéttni að 5 μM .

Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahvörf safinamíðs eru línulaga eftir stakan skammt og endurtekna skammta. Þau voru ekki tímaháð.

Brotthvarf

Safinamíð gengur í gegnum nánast fullkomið efnaskiptaumbrot (<10% af gefnum skammti fannst óbreytt í þvagi). Efnatengd geislavirkni skildist að mestu út með þvagi (76%) og aðeins að litlum hluta út í hægðum (1,5%) eftir 192 klst. Endanlegur helmingunartími brotthvarfs heildar geislavirkni var um það bil 80 klst.

Helmingunartími brotthvarfs safinamíðs er 20–30 klukkustundir. Stöðugt ástand er náð innan viku.

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Útsetning safinamíðs hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi jókst lítillega (30% í flatarmáli undir blóðþéttniferli (AUC)), en hjá sjúklingum með miðlungs skerta lifrarstarfsemi jókst útsetningin um það bil 80% (sjá kafla 4.2).

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Miðlungs eða alvarlega skert lifrarstarfsemi hafði ekki áhrif á útsetningu fyrir safinamíði samanborið við heilbrigða einstaklinga (sjá kafla 4.2).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Sjónhimnuhrörnun kom fram hjá nagdýrum eftir endurtekna gjöf safinamíðs og leiddi til almennrar útsetningar sem var lægri en áætluð almenn útsetning hjá sjúklingum sem fengu hámarks lækningalegan skammt. Engin sjónhimnuhrörnun kom fram hjá öpum þrátt fyrir meiri almenna útsetningu en hjá nagdýrum eða hjá sjúklingum sem fengu hámarks skammta fyrir menn.

Langtímarannsóknir hjá dýrum hafa sýnt fram á krampa (1,6 - 12,8-föld klínísk útsetning hjá mönnum, miðað við AUC í plasma). Lifrarstækkun og fitubreytingar komu fram í lifur nagdýra við svipaða útsetningu og hjá mönnum. Uppsöfnun fosfólípíða fannst aðallega í lungum nagdýra (við útsetningu sem var svipuð og hjá mönnum) sem og öpum (er var 12 sinnum meiri en hjá mönnum).

Safinamíð olli ekki eiturvefnum á erfðaeftni í *in vivo* og í nokkrum *in vitro* kerfum með bakteríum eða spendýrafrumum.

Niðurstöðurnar sem fengust úr rannsóknum á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá músum og rottum sýndu engin merki um æxlismyndun sem tengdist safinamíði við almenna útsetningar við allt að 2,3 - 4,0 sinnum hver um sig, áætlaða útsetningu hjá sjúklingum sem fengu hámarks lækningalegan skammt.

Rannsóknir á frjósemi hjá kvenkyns rottum sýndu fram á minnkaðan fjölda hreiðranna og gulbúa við útsetningu umfram 3 sinnum áætlaða útsetningu hjá mönnum. Hjá karlkyns rottum kom fram örlítið óeðlileg formgerð og minni hraði sæðisfruma, við útsetningu sem var meira en 1,4 sinnum áætluð útsetning hjá mönnum. Hafði ekki nein áhrif á frjósemi karlrotta.

Í rannsóknum á þroska fósturvísa og fóstura hjá rottum og kaninum voru vanskapanir framkallaðar við útsetningu safinamíðs sem var 2 og 3-falt hærri en klínísk útsetning hjá mönnum, í þeirri röð. Samhliðagjöf safinamíðs og levódópa/karbídópa sýndi fram á samlegðaráhrif í rannsóknum á þroska fósturvísis og fósturs með hærri tíðni afbrigðileika í beinagrind fósturs en fram kemur í hvorri meðferðinni fyrir sig.

Í rannsókn á þroska fyrir og eftir fæðingu hjá rottuungum kom fram aukin dánartíðni, skortur á mjólk í maganum og eiturvefkanir á lifur hjá nýfæddum ungum við skammta sem eru svipaðir áætlaðri klínískri útsetningu. Eiturvefkanir á lifur og einkenni sem fylgja, svo sem gul/appelsínugul húð og höfuðkúpa hjá ungum sem eru útsettir fyrir safinamíði meðan á brjóstagjöf stendur verða aðallega fyrir útsetningu í móðurlífinu, þar sem útsetning í gegnum brjóstamjólk hafði einungis lítil áhrif.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi
Krospóvídón, gerð A
Magnesíumsterat
Vatnsfrí kísilkvoða

Töfluhúð

Hýprómellósi
Makrógól (6000)
Títantvíoxíð (E171)
Járnoxíð, rautt (E172)
Gljásteyninn (E555)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

4 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

PVC/PVDC/álþynnupakkningar með 14, 28, 30, 90 og 100 töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Zambon S.p.A.
Via Lillo del Duca 10
20091 Bresso (MI) - Ítalía
sími: +39 02 665241
bréfasími: +39 02 66501492
netfang: info.zambonspa@zambongroup.com

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Xadago 50 mg filmuhúðaðar töflur

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 filmuhúðaðar töflur

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 24. febrúar 2015

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 19. september 2019

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 2
D-73614 Schorndorf
Germany

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA - filmuhúðaðar töflur

1. HEITI LYFS

Xadago 50 mg filmuhúðaðar töflur
safinamíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur safinamíð-metansúlfónat sem jafngildir 50 mg af safinamíði.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 filmuhúðaðar töflur
28 filmuhúðaðar töflur
30 filmuhúðaðar töflur
90 filmuhúðaðar töflur
100 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

xadago 50 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

Xadago 50 mg tafla
Safinamíð

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Zambon S.p.A.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA - filmuhúðaðar töflur****1. HEITI LYFS**

Xadago 100 mg filmuhúðaðar töflur
safinamíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur safinamíð-metansúlfonat sem jafngildir 100 mg af safinamíði.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

14 filmuhúðaðar töflur
28 filmuhúðaðar töflur
30 filmuhúðaðar töflur
90 filmuhúðaðar töflur
100 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

xadago 100 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

Xadago 100 mg töflur
safinamíð

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Zambon S.p.A.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Xadago 50 mg filmuhúðaðar töflur
Xadago 100 mg filmuhúðaðar töflur
safinamíð

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Xadago og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Xadago
3. Hvernig nota á Xadago
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Xadago
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Xadago og við hverju það er notað

Xadago er lyf sem inniheldur virka efnið safinamíð. Það eykur magn efnis sem kallast dópamín í heilanum sem kemur að stjórnun hreyfinga og er að finna í minna magni í heila sjúklinga með Parkinsons-veiki. Xadago er notað til að meðhöndla Parkinsons-veiki hjá fullorðnum.

Sjúklingar sem eru með sjúkdóminn á mið- og síðara stigi upplifa skyndilegar sveiflur milli þess að vera „ON“ og geta hreyft sig og vera „OFF“ og eiga í erfiðleikum með að hreyfa sig. Xadago er bætt við fastan skammt lyfs sem kallast levódópa, eitt og sér eða ásamt öðrum lyfjum við Parkinsons-veiki.

2. Áður en byrjað er að nota Xadago

Ekki má nota Xadago

- Ef um er að ræða ofnæmi fyrir safinamíði eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- Ef þú tekur inn eitthvert eftirfarandi lyfja:
 - mónóamínóoxídasa (MAO)-hemla svo sem selegílín, rasagílín, móklóbemíð, fenelesín, ísókarboxasíð, tranýlsíprómín (t.d. við Parkinsons-veiki, þunglyndi eða öðrum kvillum).
 - Petidín (sterkt verkjalyf). Þú verður að bíða í að minnsta kosti 7 daga frá því að þú hættir meðferð með Xadago þar til þú byrjar meðferð með MAO-hemlum eða petidíni.
- Ef þú hefur alvarlega lifraskvilla.
- Ef þú ert með augnkvilla sem gætu aukið hættuna á hugsanlegum skaða á sjónhimnunni (léttu viðkvæma lagið aftast í augunum), t.d. litarleysi (albínisma, vöntun á litarefni í hörund og augu), sjónhimnuhrörnun (fækkun frumna í ljósnæmu lagi aftast í auganu) eða æðahjúpsbólgu (bólgu innan í auganu), arfgengan sjónukvilla (erfðu röskun á sjón) eða alvarlegan og ágengan sykursýkissjónukvilla (sjónskerðing smám saman vegna sykursýki).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Xadago er notað.

- Ef þú ert með lifraskvilla

- Sjúklingar og umönnunarfólk ætti að vera kunnugt um að ákveðin árátтуhegðun eins og árátta, þráhyggjuhugsun, sjúkleg spílafíkn, aukin kynhvöt, kynferðisleg ofvirkni, hvatvís hegðun og árátтуkennd eyðsla og innkaup hefur sést eftir inntöku annarra lyfja við Parkinsons-veiki.
- Óstjórnlegar rykkjóttar hreyfingar geta komið fyrir eða versnað þegar Xadago er notað ásamt levódópa.

Börn og unglingar

Ekki er mælt með notkun Xadago hjá börnum eða unglingum undir 18 ára vegna skorts á upplýsingum um öryggi og verkun á þennan aldurshóp.

Notkun annarra lyfja samhliða Xadago

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Leitið ráða hjá læknum áður en eitthvert eftirtalinna lyfja er notað ásamt Xadago:

- Lyf við kvefi eða hósta sem innihalda dextrómetorfan, efedrín eða pseudóefedrín.
- Lyf sem kallast sértækir serótónínendurupptökuhemlar (SSRI) sem yfirleitt eru notuð til meðferðar við kvíðaröskunum og ákveðnum persónuleikaröskunum (t.d. flúoxetín eða flúvoxamín).
- Lyf sem nefnast serótónín-noradrenalín-endurupptökuhemlar (SNRI) og notuð eru í meðferð við alvarlegu þunglyndi og öðrum lyndisröskunum eins og venlafaxín.
- Lyf við háu blóðfitumagni (kólesteróli), eins og rósuvastatín, pítavastatín, pravastatín
- Flúrokínólón sýklalyf, eins og síprófloxasín
- Lyf sem hafa áhrif á ónæmiskerfið, eins og metótrexat
- Lyf til að meðhöndla meinvörpskrabbamein, eins og tópotekan
- Lyf til að meðhöndla sársauka og bólgur, eins og díklófenak
- Lyf til að meðhöndla sykursýki af tegund 2, eins og glýbúríð, metformín
- Lyf til að meðhöndla veirusýkingar, eins og acíklóvír, gancíklóvír

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Meðganga

Ætti ekki að nota Xadago meðan á þungun stendur eða af konum á barneignaaldri sem ekki nota viðeigandi getnaðarvarnir.

Brjóstgjöf

Xadago er líklegt til að skiljast út í brjóstamjólk. Konur sem hafa barn á brjósti eiga ekki að nota Xadago.

Akstur og notkun véla

Svefnhöfgi og sundl geta komið fram meðan á meðferð með safinamíði stendur. Þú skalt gæta varúðar við stjórn hættulegra véla og við akstur þar til þú ert nokkuð viss um að Xadago hafi ekki áhrif á þig á nokkurn hátt.

Leitaðu ráða hjá læknum áður en þú ekur eða notar vélar.

3. Hvernig nota á Xadago

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum.

Ráðlagður byrjunarskammtur til inntöku einu sinni á dag, helst að morgni, með vatni af Xadago er 50 mg tafla sem má auka upp í 100 mg. Xadago má taka með eða án matar.

Ef þú þjáist af miðlungsmikilli skerðingu á lifrarstarfsemi skaltu ekki taka meira en 50 mg á dag, lækinn mun láta þig vita ef þetta á við um þig.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú hefur tekið of margar Xadago töflur, getur þú fundið fyrir hækkuðum blóðþrýstingi, kvíða, rugli, gleymsku, syfju, svima, ógleði eða uppköstum, vikkunum sjáöldrum og óeðlilegum rykkjóttum hreyfingum. Hafðu strax samband við lækinn og hafðu Xadago þakkinguna meðferðis.

Ef gleymist að taka Xadago

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Taktu næsta skammt af Xadago á venjulegum tíma.

Ef hætt er að nota Xadago

Ekki hætta að taka Xadago án þess að tala við lækinn fyrst.

Leitið til læknis eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Leitaðu til læknis ef um háþrýstingskreppu er að ræða (mikil hækun blóðþrýstings, blóðþrýstingur hrapar niður), illkynja sefunarheilkenni (rugl, sviti, vöðvastífni, ofurhiti, hækkað gildi ensíms kreatínínasa í blóði), serótónínheilkenni (rugl, háþrýstingur, stífleiki vöðva, ofskynjanir) og lágþrýstingur.

Tilkynnt hefur verið um eftirfarandi aukaverkanir hjá sjúklingum með Parkinsons-veiki á mið- og síðara stigi (sjúklingar sem taka safinamíð til viðbótar við L-dópa eingöngu eða ásamt öðrum lyfjum við Parkinsons-veiki):

Algengar (geta haft áhrif á einn af hverjum tíu): Svefnleysi, erfitt að framkvæma sjálfráðar hreyfingar, syfja, sundl, höfuðverkur, versnandi Parkisonveiki, ský á auga, lágur blóðþrýstingur þegar staðið er upp, ógleði og hætta á að detta.

Sjaldgæfar (geta haft áhrif á einn af hverjum hundrað): Þvagfærasýking, húðkrabbamein, lítið járn í blóðinu, fá hvít blóðkorn, afbrigðileiki rauðra blóðkorna, minni matarlyst, mikil blóðfita, aukin matarlyst, hár blóðsykur, sjá hluti sem ekki eru til staðar, vera leiður, óeðlilegir draumar, ótti og áhyggjur, óráð, skapsveiflur, aukinn áhugi á kynlífi, óeðlilegar hugsanir og skynjun, eirðarleysi, svefnröskun, doði, óstöðugleiki, snertiskynsminnkun, varanlegur og óeðlilegur vöðvasamdráttur, höfuðþægindi, erfiðleikar með tal, falla í yfirlið, minnistap, sjón óskýr, blindblettur, tvísýni, ljósfælni, röskun á ljósnæmu lagi aftast í auganu, roði í augum, aukinn þrýstingur í auganu, tilfinning um að allt snúist fyrir manni, skynja hjartslátt, ör hjartsláttur, óreglulegur hjartsláttur, hægur hjartsláttur, hár blóðþrýstingur, lágur blóðþrýstingur, æðar sem hafa stækkað og snúist, hósti, erfiðleikar með andadrátt, nefrennsli, hægðatregða, brjóstsvíði, uppköst, þurr munnur, niðurgangur, kviðverkur, hiti í maga, loft, finnast vera fullur, slefa, munnangur, sviti, klæja, viðkæmni við ljósi, roði á hörund, bakverkur, verkur í liðamótum, sinadráttur, stífleiki, verkur í fótum eða handleggjum, vöðvaslappleiki, tilfinning fyrir þyngslum, aukin þvaglát um nótt, sársauki við þvaglát, erfiðleikar við að stunda kynlíf hjá karlmönnum, þreyta, finnast vera veikbyggður, óstöðugt göngulag, bólgur fætur, sársauki, hitatilfinning, þyngdartap, þyngdaraukning, óeðlileg blóðpróf, hækkaðar blóðfitur, hækkaður blóðsykur, óeðlilegt hjartalínurit, óeðlileg lifrarpróf, óeðlileg þvagpróf, lækkaður blóðþrýstingur, hækkaður blóðþrýstingur, óeðlileg augnprófun, beinbrot á fæti.

Mjög sjaldgæfar (geta haft áhrif á einn af hverjum hundrað): Lungnabólga, húðsýking, sárindi í hálsi, nefofnæmi, tannsýking, veirusmitun, húðsjúkdómur eða vöxtur í húð sem ekki eru illkynja, afbrigðileiki hvítra blóðkorna, alvarlegt þyngdartap og veikleiki, aukið kalíum í blóði, óstjórnlegar hvatir, rugl á meðvitundinni, vistarfirring, röng skynjun á myndum, minni áhugi á kynlífi, hugsanir sem þú getur ekki losnað við, tilfinning um að einhver sé á eftir þér, ofbrátt sáðlát, óstjórnleg hvöt til að fara að sofa, ótti við félagslegar aðstæður, sjálfsmorðshvöt, klaufaskapur, auðveldlega fjarlæg, vöntun á bragðskyni, veik/hæg viðbrögð, leiðandi sársauki í fótum, stöðug þrá um að hreyfa á þér fæturna, syfja, afbrigðileiki augna, stigvaxandi sjónskerðing vegna sykursýki, aukin taramyndun, náttblinda, rangeygð(ur), hjartaáfall, herping/þrenging æða, alvarlega hár blóðþrýstingur, þyngsl fyrir

brjósti, erfiðleikar með tal, erfitt/sársaukafullt að kyngja, ætisár, uppsala, blæðandi magi, gula, hármisssir, blöðrur, ofnæmi í húð, húðkvillar, marblettir, hreistruð húð, nætursviti, húðverkur, upplitun húðar, sóri, húð sem flagnar, bólgur í hryggjaliðum vegna sjálfsofnæmis, verkur í síðunni, bólga í liðamótum, verkir í stoðkerfi, verkir í vöðvum, hálsverkur, verkur í liðamótum, belgur í liði, óstjórnleg hvöt til þvagláta, aukin þvaglát, graftarfrumur í þvagi, þvagteppa, vandamál með blöðruhálskirtil, brjóstsverkir, minnkun á verkun lyfs, lyfjaóþol, kuldatilfinning, vera slappur, hiti, þurrkur í húð, auga og munni, óeðlilegt blóðpróf, hjartaniður, óeðlileg hjartapróf, mar/bólga eftir áverka, stúflun æða vegna fitu, höfuðáverkar, munnáverkar, áverkar á beinagrind, spilafíkn.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Xadago

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni á eftir „EXP“ Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstakar aðstæður.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Xadago inniheldur

- Virka innihaldsefnið er safinamíð. Hver tafla inniheldur 50 mg eða 100 mg af safinamíði (sem metansúlfónat).
- Önnur innihaldsefni eru:
 - Töflukjarni: Örkristallaður sellulósi, krosópóvídon gerð A, magnesíumsterat, vatnsfrí kísilkvoða
 - Töfluhúð: Hýprómellósi, makrógól (6000), títantvíoxíð (E171), rautt járnoxíð (E172), gljásteinn (E555).

Lýsing á útliti Xadago og pakkningastærðir

Xadago eru appelsínugular til koparlitaðar, kringlóttar, tvíkúptar 50 mg filmuhúðaðar töflur um 7 mm í þvermál með málmgljáa og „50“ upphleypt á annarri hlið töflunnar.

Xadago eru appelsínugular til koparlitaðar, kringlóttar, tvíkúptar 100 mg filmuhúðaðar töflur um 9 mm í þvermál með málmgljáa og „100“ upphleypt á annarri hlið töflunnar.

Xadago filmuhúðaðar töflur fást í pakkningum með 14, 28, 30, 90 eða 100 filmuhúðuðum töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Zambon S.p.A.
Via Lillo del Duca 10
20091 Bresso (MI)
Ítalía
sími: +39 02665241
bréfasími: +39 02 66501492
netfang: info.zambonspa@zambongroup.com

Framleiðandi

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 2
D- 73614 Schorndorf
Þýskaland

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**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/Tηλ/Sími: + 39 02665241

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

Danmark/Norge/Suomi/Finland/Sverige
Zambon Sweden, Filial of Zambon Nederland B.V.
Tlf/Puh/Tel: + 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

Lietuva
UAB „Norameda“
el: + 370 5 2306499

Magyarország
Richter Gedeon Nyrt.

el.: +36 1 505 7032

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.