

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xadago 50 mg apvalkotās tabletes
Xadago 100 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Xadago 50 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur safinamīda metānsulfonātu, kas atbilst 50 mg safinamīda (*safinamide*).

Xadago 100 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur safinamīda metānsulfonātu, kas atbilst 100 mg safinamīda (*safinamide*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete)

Xadago 50 mg apvalkotās tabletes

Oranža līdz vara krāsas, ar metālisku spīdumu, apaļa, abpusēji ieliekta apvalkotā tablete 7 mm diametrā, ar iespiestu stiprumu „50” vienā tabletes pusē.

Xadago 100 mg apvalkotās tabletes

Oranža līdz vara krāsas, ar metālisku spīdumu, apaļa, abpusēji ieliekta apvalkotā tablete 9 mm diametrā, ar iespiestu stiprumu „100” vienā tabletes pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Xadago ir indicētas pieaugušu idiopātiskas Parkinsona slimības (PS) pacientu ārstēšanai kā papildterapijas līdzeklis stabilai levodopa (L-dopa) devai atsevišķi vai kombinācijā ar citām PS zālēm vidējas līdz vēlīnas stadijas pacientiem ar fluktuācijām.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Ārstēšana ar safinamīdu jāsāk ar 50 mg dienā. Šo dienas devu var palielināt līdz 100 mg dienā, pamatojoties uz individuālām klīniskajām vajadzībām.

Ja deva ir izlaista, nākamā deva jālieto parastajā laikā nākamajā dienā.

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem deva nav jāmaina.

Pieredze safinamīda lietošanā pacientiem, kas vecāki par 75 gadiem, ir ierobežota.

Aknu darbības traucējumi

Safinamīda lietošana pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Pacientiem ar mēreniem aknu darbības traucējumiem ieteicama zemākā deva

50 mg/dienā. Ja pacientam aknu darbības traucējumi no mēreniem progresē uz smagiem, safinamīda lietošana jāpārtrauc (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem deva nav jāmaina.

Pediatriskā populācija

Safinamīda drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Safinamīds jālieto ar ūdeni.

Safinamīdu var lietot ar ēdienu vai bez tā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām. Vienlaicīga lietošana kopā ar citiem monoamīna oksidāzes (MAO) inhibitoriem (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Vienlaicīga ārstēšana ar petidīnu (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Lietošana pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Lietošana pacientiem ar albīnismu, tīklenes deģenerāciju, uveītu, iedzimtu retinopātiju vai smagu progresējošu diabētisko retinopātiju (skatīt 4.4. un 5.3. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārējs brīdinājums

Parasti safinamīdu drīkst lietot ar selektīviem serotonīna atpakaļsaistes inhibitoriem (SSAI) mazākajā iedarbīgajā devā, ievērojot piesardzību attiecībā uz serotonīnērgiskajiem simptomiem. Jo īpaši jāizvairās no vienlaicīgas safinamīda un fluoksetīna vai fluvoksamīna lietošanas. Ja nepieciešama vienlaicīga lietošana, šīs zāles jālieto mazās devās (skatīt 4.5. apakšpunktu). Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar safinamīdu jāreķinās ar iepriekš lietoto SSAI izvades periodu, kas atbilst 5 eliminācijas pusperiodiem.

Starp safinamīda lietošanas pārtraukšanu un ārstēšanas uzsākšanu ar MAO inhibitoriem vai petidīnu jābūt vismaz 7 dienām (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

Lietojo ar safinamīdu vienlaikus ar zālēm, kas ir BCRP substrāti, lūdzu, skatīt attiecīgo zāļu aprakstu.

Aknu darbības traucējumi

Uzsākot ārstēt pacientus ar mēreniem aknu darbības traucējumiem, safinamīds jālieto piesardzīgi. Ja pacientam aknu darbības traucējumi no mēreniem progresē uz smagiem, safinamīda lietošana jāpārtrauc (skatīt 4.2., 4.3. un 5.2. apakšpunktu).

Tīklenes deģenerācijas iespējamība pacientiem ar agrāku tīklenes slimību anamnēzē

Safinamīdu nedrīkst lietot pacientiem ar oftalmoloģisku slimību anamnēzē, kas palielina iedarbības risku uz tīkleni (piemēram, pārmantojama tīklenes slimība ģimenes vēsturē, vai uveīts anamnēzē) (skatīt 4.3. un 5.3. apakšpunktu).

Impulsu kontroles traucējumi (IKT)

Impulsu kontroles traucējumi var rasties pacientiem, kas ārstēti ar dopamīna agonistiem un/vai dopamīnerģiskām zālēm. Dažus IKT gadījumus novēroja, lietojot citus MAO-inhibitorus. Ārstēšana ar safinamīdu nav bijusi saistīta ar IKT biežuma pieaugumu.

Pacienti un viņu aprūpētāji jāinformē par IKT uzvedības simptomiem pacientiem, kas ārstēti ar MAO-inhibitoriem, tostarp kompulsīvas rīcības gadījumiem, uzmācīgām domām, patoloģisku aizraušanos ar azartspēlēm, paaugstinātu libido, hiperseksualitāti, impulsīvu uzvedību un kompulsīvu naudas tērēšanu vai iepirkšanos.

Dopamīnerģiskas blakusparādības

Safinamīda lietošana papildus levodopai var pastiprināt levodopas blakusparādības, un var pastiprināties jau esošā diskinēzija, izraisot levodopas iedarbības samazināšanos. Šo efektu nenovēroja, ja safinamīdu lietoja papildus dopamīna agonistiem pacientiem agrīnā PS stadijā.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

In vivo un in vitro farmakodinamiskas mijiedarbības ar zālēm

MAO-inhibitori un petidīns

Safinamīdu nedrīkst lietot vienlaicīgi ar citiem MAO-inhibitoriem (tostarp moklobemīdu), jo iespējams neselektīvas MAO-inhibēšanas risks, kas var izraisīt hipertensīvu krīzi (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Ziņots par nopietnām nevēlamām blakusparādībām, vienlaicīgi lietojot petidīnu un MAO-inhibitorus. Tā kā šis efekts var būt piemērots visai klasei, safinamīda lietošana kopā ar petidīnu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Ir ziņots par zāļu mijiedarbību, vienlaicīgi lietojot MAO-inhibitorus un simpatomimētiskas zāles. Ņemot vērā safinamīda MAO-inhibējošo aktivitāti, nepieciešama piesardzība, vienlaicīgi lietojot safinamīdu ar simpatomimētiskiem līdzekļiem, piemēram, tiem, kas sastopami intranazāli un perorāli lietojamu dekongestantu sastāvā, vai pretsaukšanās zālēm, kas satur efedrīnu vai pseidoefedrīnu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Dekstrometorfāns

Ir ziņojumi par zāļu mijiedarbību, vienlaicīgi lietojot deksrometorfānu un neselektīvus MAO-inhibitorus. Ņemot vērā safinamīda MAO-inhibējošo aktivitāti, nav ieteicama safinamīda vienlaicīga lietošana ar deksrometorfānu. Ja nepieciešama vienlaicīga lietošana, šīs zāles jālieto piesardzīgi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Antidepresanti

Jāizvairās no safinamīda vienlaicīgas lietošanas ar fluoksetīnu vai fluvoksamīnu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Šīs piesardzības pamatā ir ziņojumi par nopietnām nevēlamām reakcijām (piemēram, serotonīna sindromu), kaut arī retām, kas novērotas, lietojot vienlaicīgi ar MAO-inhibitoriem SSAI un deksrometorfānu. Ja nepieciešams, šīs zāles jālieto vienlaicīgi mazākajā efektīvajā devā. Pirms uzsākt ārstēšanu ar safinamīdu, jāreķinās ar SSAI izvades laiku, kas atbilst izmantoto zāļu 5 eliminācijas pusperiodiem.

Ziņots par nopietnām nevēlamām blakusparādībām, vienlaicīgi lietojot selektīvus serotonīna atpakaļsaistes inhibitorus (SSAI), serotonīna un noradrenālīna atpakaļsaistes inhibitorus (SNAI), tricikliskus/tetracikliskus antidepresantus un MAO-inhibitorus (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ņemot vērā safinamīda selektīvo un atgriezenisko MAO-B inhibitora aktivitāti, antidepresantus drīkst lietot, bet mazākajās nepieciešamajās devās.

In vivo un in vitro farmakodinamiskas mijiedarbības ar zālēm

Safinamīds var pārejoši inhibēt BCRP *in vitro*. Zāļu savstarpējās mijiedarbības pētījumos ar cilvēkiem tika novērota vāja mijiedarbība ar rosuvastatīnu (AUC pieaugums no 1,25 līdz 2,00 reizēm), bet netika novērota nozīmīga mijiedarbība ar diklofenaku. Lietojot safinamīdu vienlaikus ar zālēm, kas ir BCRP substrāti (piemēram, pitavastatīns, pravastatīns, ciprofloksacīns, metotreksāts, topotekāns, diklofenaks vai gliburīds), ieteicams novērot pacientus un skatīt attiecīgo zāļu aprakstu, lai noteiktu, vai nepieciešama devas pielāgošana.

Safinamīds gandrīz ekskluzīvi tiek eliminēts metabolizējot, galvenokārt ar augstas aktivitātes amidāzēm, kas vēl nav raksturotas. Safinamīds tiek eliminēts galvenokārt ar urīnu. Cilvēka aknu mikrosomās (CAM) N-dealkilēšanas soli katalizē CYP3A4, jo ketokonazols inhibē safinamīda klīrensu par 90%.

Safinamīds inhibē OCT1 *in vitro* klīniski nozīmīgā portāla vēnas koncentrācijā. Tādēļ ir jāievēro piesardzība, ja safinamīdu lieto vienlaikus ar zālēm, kas ir OCT1 substrāti un kuru T_{max} ir līdzīgs safinamīdam (2 stundas) (piem., metformīns, aciclovīrs, ganciclovīrs), jo rezultātā var tikt palielināta šo substrātu iedarbība.

Metabolīts NW-1153 ir OAT3 substrāts klīniski nozīmīgā koncentrācijā.

Zāļu, kas ir OAT3 inhibētāji, vienlaicīga ievadīšana ar safinamīdu var samazināt NW-1153 klīrensu, un tādā veidā var palielināt tā sistēmisko iedarbību. NW-1153 sistēmiskā iedarbība ir vāja (1/10 no sākotnējā safinamīda). Šis iespējamais palielinājums visticamāk nav klīniski svarīgs, jo NW-1153 ir metabolisma ceļa pirmais produkts, kas tiek tālāk pārveidots par otrā un trešā loka metabolītiem.

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Safinamīdu nedrīkst lietot sievietes reproduktīvā vecumā, ja netiek lietota efektīva kontracepcijas metode.

Grūtniecība

Dati par safinamīda lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Xadago grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus, lietot nav ieteicams.

Barošana ar krūti

Pieejamie farmakodinamiskie/toksikoloģiskie dati par dzīvniekiem parāda safinamīda izdalīšanos pienā (sīkāk skatīt 5.3. apakšpunktā).

Nevar izslēgt risku bērnam, ko baro ar krūti. Xadago nedrīkst lietot laikā, kad baro ar krūti.

Fertilitāte

Pētījumi ar dzīvniekiem rāda, ka ārstēšana ar safinamīdu saistās ar nevēlamām reakcijām žurku mātišu reproduktīvajā veiktspējā un nelielām izmaiņām spermas kvalitātē. Žurku tēviņu fertilitāte netiek ietekmēta (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Ārstēšanas laikā ar safinamīdu var parādīties miegainība un reibonis, tāpēc pacienti jābrīdina neapkalpot mehānismus un nevadīt transportlīdzekļus, kamēr viņi nav pietiekami pārliecināti, ka safinamīds viņus nelabvēlīgi neietekmē.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Diskinēzija bija visbiežāk novērotā nevēlamā blakusparādība safinamīda pacientiem, kad to lietoja kombinācijā ar L-dopu vienu pašu vai kombinācijā ar citām PS zālēm.

Ir zināmas nopietnas nevēlamas reakcijas ar vienlaicīgu SSAI, SNAI, triciklisku/tetraciklisku antidepresantu un MAO inhibitoru lietošanu, piemēram, hipertensīvā krīze (augsts asinsspiediens, kolapss), ļaundabīgais neiroleptiskais sindroms (apjukums, svīšana, muskuļu rigiditāte, hipertermija, kreatīna fosfokināzes (KFK) līmeņa paaugstināšanās), serotonīna sindroms (apjukums, hipertensija, muskuļu stīvums, halucinācijas) un hipotensija. Ir ziņots, ka MAO-inhibitori mijiedarbojas ar vienlaikus lietotām simpatomimētiskajām zālēm.

Pacientiem, kurus ārstē ar dopamīna agonistiem un/vai citām dopamīnerģiskām zālēm, var parādīties impulsu kontroles traucējumi: patoloģiska aizraušanās ar azartspēlēm, paaugstināts libido, hiperseksualitāte, kompulsīva naudas tērēšana vai iepirkšanās, bulīmija vai kompulsīva ēšana.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Tālāk tabulā iekļautas visas nevēlamās blakusparādības, ko novēroja klīniskajos pētījumos, un kas tika uzskatītas par saistītām ar zāļu lietošanu.

Nevēlamo blakusparādību biežums ir definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti
Infekcijas un infestācijas			Urīnizvades sistēmas infekcija	Bronhopneimoniya, furunkuls, nazofaringīts, piodermija, rinīts, zobu infekcija, vīrusu infekcija
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)			Bazālo šūnu karcinoma	Akrohordons, melanocītu nēvuss, seborejiskā keratoze, ādas papiloma
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			Anēmija, leikopēnija, sarkano asins šūnu anomālija	Eozinofīlija, limfopēnija
Vielmaiņas un uztures traucējumi			Samazināta apetīte, hipertrigliceridēmija, palielināta apetīte, hiperholesterinēmija, hiperglikēmija,	Kaheksija, hiperkaliēmija

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti
Psihiskie traucējumi		Bezmiegs	Halucinācijas, depresija, anomāli sapņi, trauksme, apjukuma stāvoklis, afekta labilitāte, paaugstināts libido, psihotiski traucējumi, nemiers, miega traucējumi	Kompulsīva uzvedība, delīrijs, dezorientācija, ilūzijas, impulsīva uzvedība, libido zudums, uzmanīgas domas, paranoja, priekšlaicīga ejakulācija, miega lēkmes, sociālas fobijas, suicidālas domas
Nervu sistēmas traucējumi		Diskinēzija, miegainība, reibonis, galvassāpes, Parkinsona slimība	Parestēzija, līdzsvara traucējumi, hipoestēzija, distonija, diskomforta sajūta galvā, dizartrijs, sinkope, kognitīvi traucējumi	Koordinācijas anomālija, uzmanības traucējumi, disgeizija, hiporefleksija, radikulīts, nemierīgo kāju sindroms
Acu bojājumi		Katarakta	Neskaidra redze, skotoma, diplopija, fotofobija, tīklenes bojājumi, konjunktivīts, glaukoma	Ambliopija, hromatopsija, diabētiskā retinopātija, eritropsija, acs asiņošana, sāpes acī, plakstiņa tūska, hipermetropija, keratīts, pastiprināta asarošana, krēslas aklums, papilodēma, presbiopija, strabisms
Ausu un labirinta bojājumi			Vertigo	
Sirds funkcijas traucējumi			Palpitācijas, tahikardija, sinusa bradikardija, aritmija	Miokarda infarkts
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Ortostatiskā hipotensija	Hipertensija, hipotensija, varikozas vēnas	Artēriju spazmas, artēriju skleroze, hipertensīvā krīze
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības			Klepus, aizdusa, iesnas	Bronhospazmas, disfonija, orofaringeālas sāpes, orofaringeālas spazmas

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		Slikta dūša	Aizcietējums, dispepsija, vemšana, sausa mute, caureja, sāpes vēderā, gastrīts, meteorisms, vēdera uzpūšanās, siekalu hipersekrēcija, gastroezofageālais reflukss, aftozs stomatīts	Kuņģa čūla, rīstīšanās, asiņošana no gremošanas trakta augšējās daļas
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi				Hiperbilirubinēmija
Ādas un zemādas audu bojājumi			Pastiprināta svīšana, ģeneralizēta nieze, fotosensitivitātes reakcija, eritēma	Alopēcija, čūlas, kontakta dermatīts, dermatoze, zilumi, lihenoidā keratoze, nakts svīšana, sāpoša āda, pigmentācijas traucējumi, psoriāze, seborejiskā dermatoze
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi			Muguras sāpes, artralģija, muskuļu spazmas, muskuļu rigiditāte, ekstremitāšu sāpes, muskuļu vājums, smaguma sajūta	Ankilozējošais spondilīts, sāpes sānos, locītavu satūkums, skeleta-muskuļu sāpes, muskuļu sāpes, kakla sāpes, osteoartrīts, sinoviālā cista
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi			Niktūrija, sāpīga urinēšana	Urīna nesaturēšana, poliūrija, leukocīti urīnā, urīna aizturēšana
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības			Erektīlā disfunkcija	Labdabīga prostatas hiperplāzija, izmaiņas krūts dziedzerī, sāpes krūtī
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā			Nogurums, astēnija, gaitas traucējumi, perifēra tūska, sāpes, karstuma sajūta	Samazināta zāļu iedarbība, zāļu nepanesība, salšana, savārgums, drudzis, ādas kseroze

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti
Izmeklējumi			Samazināta ķermeņa masa, palielināta ķermeņa masa, asins kreatinīna fosfokināzes līmeņa paaugstināšanās, asins triglicerīdu līmeņa paaugstināšanās, glikozes līmeņa paaugstināšanās asinīs, urīnvielas līmeņa paaugstināšanās asinīs, sārmainās fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs, bikarbonāta līmeņa paaugstināšanās asinīs, kreatinīna līmeņa paaugstināšanās asinīs, QT intervāla pagarināšanās elektrokardiogrammā, anomāli aknu funkcijas testi, anomāla urīna analīze, paaugstināts asinsspiediens, pazemināts asinsspiediens, anomālijas redzes diagnostikas procedūrās	Pazemināts kalcija līmenis asinīs, pazemināts kālija līmenis asinīs, pazemināts holesterīna līmenis asinīs, pazemināta ķermeņa temperatūra, izmaiņas sirds toņos anomālijas sirds stresā, pazemināts hematokrīta līmenis, pazemināts hematoglobīna līmenis, starptautiskā normalizētā attiecība samazināta, samazināts limfocītu skaits, samazināts trombocītu skaits paaugstināts ļoti maza blīvuma lipoproteīnu līmenis
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas		Kritieni	Pēdas kaula lūzums	Kontūzija, tauku embolija, galvas trauma, mutes trauma, skeleta trauma
Sociālie apstākļi				Azartspēles

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Diskinēzija parādījās ārstēšanas sākumā, tā tika vērtēta kā smaga, ļoti neliels pacientu skaits (1,5%) pārtrauca tā lietošanu, un nevienam pacientam nebija vajadzīga devas samazināšana.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Vienam pacientam, kas, iespējams, vienu mēnesi lietoja vairāk nekā parakstīto 100 mg devu, novēroja apjukuma, miegainības, aizmāršības simptomus un paplašinātas zīlītes. Šie simptomi pārgāja bez sekām, kad zāļu lietošanu pārtrauca.

Sagaidāmā notikumu vai simptomu gaita pēc apzinātas vai nejaušas safinamīda pārdozēšanas būtu saistīta ar to farmakodinamisko profilu: MAO-B inhibēšana ar neatgriezenisku Na⁺ kanālu inhibēšanu.

Pārmērīgas MAO-B inhibēšanas (dopamīna līmeņa paaugstināšanās) simptomi var ietvert hipertensiju, posturālu hipotensiju, halucinācijas, uzbudinājumu, nelabumu, vemšanu un diskinēziju.

Nav zināms safinamīda antidots vai specifiska safinamīda pārdozēšanas ārstēšana. Ja notiek nozīmīga pārdozēšana, ārstēšana ar safinamīdu jāpārtrauc un jālieto atbalstošas zāles atbilstoši klīniskajai indikācijai.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretparkinsonisma zāles, monoamīnoksidāzes–B inhibitori, ATĶ kods: N04BD03.

Darbības mehānisms

Safinamīds darbojas kā ar dopamīnerģisku, tā arī ar ne-dopamīnerģisku mehānismu. Safinamīds ir ļoti selektīvs un atgriezenisks MAO-B inhibitors, kas izraisa ekstracelulāru dopamīna līmeņa paaugstināšanos svītrainajā ķermenī. Safinamīds ir saistīts ar potenciāla atkarīgo nātrija jonu (Na^+) kanālu bloķēšanas stāvokli un no stimulētas glutamīna atbrīvošanas modulēšanas. Nav noskaidrots, kāds ir nedopamīnerģisko efektu ieguldījums kopējā efektā.

Farmakodinamiskā iedarbība

Populācijas farmakokinētikas (FK) modeļi, kas izveidoti no Parkinsona slimības pacientu pētījumiem, rāda, ka safinamīda farmakokinētiskie un farmakodinamiskie efekti nav atkarīgi no vecuma, dzimuma, ķermeņa masas, nieru darbības un levodopas iedarbības, norādot, ka šie mainīgie faktori neprasa devas pielāgošanu.

Parkinsona slimības pacientu placebo kontrolēto pētījumu nevēlamo blakusparādību apvienoto datu analīze rāda, ka vienlaicīga safinamīda lietošana šajā pacientu populācijai kopā ar plašu parasti lietojamo zāļu kategoriju (antihipertensīvi līdzekļi, bēta-blokatori, holesterīna līmeni pazeminošas zāles, nesteroidie pretiekaisuma līdzekļi, protonu sūkņa inhibitori, antidepresanti u.c.) nav saistīta ar paaugstinātu nevēlamu blakusparādību risku. Pētījumi netika stratificēti pēc vienlaikus lietojamām zālēm, un šīm zālēm netika veikti randomizēti mijiedarbības pētījumi.

Klīniskā efektivitāte

Pētījumi ar vidējās līdz vēlīnās fāzes PS pacientiem

Safinamīda kā papildterapijas līdzekļa efektivitāti vidējās līdz vēlīnās fāzes PS pacientiem ar fluktuācijām, kas saņēma L-dopu atsevišķi vai kombinācijā ar citām PS zālēm, novērtēja divos dubultmaskētos placebo kontrolētos pētījumos: pētījumā SETTLE (pētījums 27919; 50-100 mg/dienā; 24 nedēļas) un pētījumā 016/018 (50 un 100 mg/dienā; 2 gadu ilgs dubultmaskēts placebo kontrolēts pētījums).

Primārais efektivitātes parametrs bija izmaiņas no sākumstāvokļa pret mērķa kritēriju „ON laikā ar neapgrūtinātu diskinēziju”.

Sekundārie efektivitātes parametri ietvēra OFF laiku, UPDRS II un III (Unified Parkinson's Disease Rating Scale – sections II and III), un CGI-C (Clinical Global Impression of Change).

Kā pētījuma SETTLE, tā arī pētījumā 016/018 rezultāti, kas apkopoti turpmākajā tabulā, norāda uz nozīmīgu safinamīda pārākumu, salīdzinot ar placebo, mērķa devās 50 un 100 mg/dienā primārajiem un atsevišķiem sekundārajiem efektivitātes mainīgajiem. Efekts uz ON laiku abām safinamīda devām, salīdzinot ar placebo, saglabājās 24 mēnešu dubultmaskētas ārstēšanas perioda beigās.

Pētījums	016 (24 nedēļas)			016/018 (2 gadi)			27919 (SETTLE) (24 nedēļas)	
Deva (mg/dienā) (a)	Placebo	Safinamīds		Placebo	Safinamīds		Placebo	Safinamīds
		50	100		50	100		50-100 (d)
Randomizēti	222	223	224	222	223	224	275	274
Vecums (gadi) (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)
PS ilgums (gadi) (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 laiks ar neapgrūtināšu diskinēziju (stundas) (c)								
Sācumstāvoklis (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)
LSM izmaiņām (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 Diff pret placebo		0,5	0,7		0,6	0,7		0,9
95% TI		[0,1, 0,9]	[0,3, 1,0]		[0,1, 1,0]	[0,2, 1,1]		[0,6, 1,2]
p vērtība		0,0054	0,0002		0,0110	0,0028		<0,0001
OFF laiks (stundas) (c)								
Sācumstāvoklis (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)
LSM izmaiņām (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 Diff pret placebo		-0,6	-0,7		-0,5	-0,6		-1,0
95% TI		[-0,9, -0,3]	[-1,0, -0,4]		[-0,8, -0,2]	[-0,9, -0,3]		[-1,3, -0,7]
p vērtība		0,0002	<0,0001		0,0028	0,0003		<0,0001
UPDRS III (c)								
Sācumstāvoklis (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)
LSM izmaiņām (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 Diff pret placebo		-1,6	-2,3		-1,2	-2,1		-0,9
95% TI		[-3,0, -0,2]	[-3,7, -0,9]		[-2,6, 0,2]	[-3,5, -0,6]		[-1,8, 0,0]
p vērtība		0,0207	0,0010		0,0939	0,0047		0,0514
UPDRS II (c)								
Sācumstāvoklis (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)
LSM izmaiņām (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 Diff pret placebo		-0,7	-1,1		-0,6	-1,1		-0,4
95% TI		[-1,3, - 0,0]	[-1,7, - 0,5]		[-1,3, 0,0]	[-1,8, - 0,4]		[-0,9, 0,0]
p vērtība		0,0367	0,0007		0,0676	0,0010		0,0564
Reaģējušo analīzes (post-hoc) (e) n (%)								
ON laika pieaugums ≥60 minūtes	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 vērtība		0,0233	0,0122		0,0308	0,1481		0,0013

Pētījums	016 (24 nedēļas)			016/018 (2 gadi)			27919 (SETTLE) (24 nedēļas)	
Deva (mg/dienā) (a)	Placebo	Safinamīds		Placebo	Safinamīds		Placebo	Safinamīds
		50	100		50	100		50-100 (d)
≥60 minušu pieaugums ON laikiem un OFF laika samazināšanās un ≥ 30% uzlabojums 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 vērtība		0,0216	0,0061		0,0671	0,0827		0,0017
CGI-C: pacienti, kuru stāvokļa uzlabojums bija liels/ļoti liels	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 vērtība (f)		0,0017	0,0002		0,0962	0,0575		<0,0001
(a) Dienas mērķa deva, (b) Vidējais (SD), (c) analīzes populācija (mITT); MMRM modelis izmaiņām no sākumstāvokļa līdz galapunktam ietver ārstēšanu, reģionu un vizītes kā fiksētus efektus un sākumstāvokļa vērtību kā kovariantu; (d) mērķa deva 100 mg/dienā, (e) analīzes populācija (mITT); dati tiek parādīti kā pacientu skaits (procenti) katrā grupā, kas atbilst reaģējušā definīcijai, (f) ārstēto grupu pārsvara attiecībā pret placebo hi kvadrāta tests, izmantojot loģistiskās regresijas modeli, ar fiksētiem efektiem attiecībā uz zālēm un valsti. SE: standarta kļūda, SD: standarta novirze, LSM: mazākā vidējā kvadrātiskā, LS Diff: mazākās kvadrātiskās atšķirība pret placebo, mITT populācija: pētījums 016/018 - placebo (n=212), safinamīds 50 mg dienā (n=217) un 100 mg dienā (n=216), un SETTLE - placebo (n=270), safinamīds 50-100 mg dienā (n=273).								

Pediatriskā populācija

Safinamīda farmakodinamiskā iedarbība bērniem un pusaudžiem nav novērtēta.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Safinamīda uzsūkšanās pēc vienas vai vairākām iekšķīgām devām notiek ātri, sasniedzot T_{max} laika posmā no 1,8 līdz 2,8 stundām pēc devas lietošanas tukšā dūšā. Absolūtā biopieejamība ir augsta (95%), norādot, ka safinamīds gandrīz pilnībā uzsūcas pēc iekšķīgas lietošanas, un pirmā loka metabolisms ir nenozīmīgs. Augstā uzsūkšanās klasificē Xadago kā vielu ar augstu caurlaidību.

Izkliede

Izkliedes tilpums (V_{ss}) ir aptuveni 165 l, kas ir 2,5 reizes lielāks par ķermeņa tilpumu, norādot uz intensīvu safinamīda izkliedi ārpus asinsrites. Kopējais klīrenss ir noteikts kā 4,6 l/h, kas klasificē safinamīda kā vielu ar zemu klīrensu.

Safinamīda saistīšanās pie plazmas proteīna ir 88-90%.

Biotransformācija

Cilvēkiem safinamīds gandrīz pilnībā tiek izvadīts metabolizēts (neizmainīta safinamīda izdalīšanās urīnā ir <10%), kas principā notiek ar pašlaik vēl neraksturotu augstas veiktspējas amidāžu starpniecību.

In vitro eksperimenti parādīja, ka amidāžu inhibēšana cilvēka hepatocītos izraisa pilnīgu NW-1153 veidošanās nomākšanu. Amidāze, kas atrodas asinīs, plazmā, serumā, simulētā kuņģa sulā un simulētā zarnu šķīdumā, kā arī cilvēka karboksilesterāzes hCE-1 un hCE-2 nav atbildīgas par safinamīda

biotransformāciju par NW-1153. Amidāze FAAH spēja katalizēt NW-1153 veidošanos tikai ar ļoti mazu ātrumu. Tāpēc ir ticams, ka pārvērtībā par NW-1153 ir iesaistītas citas amidāzes. Safinamīda metabolisms nav atkarīgs no enzīmiem uz citohroma P450 (CYP) bāzes.

Metabolītu struktūras noskaidrošana atklāja trīs safinamīda metabolisma ceļus. Galvenais ceļš ietver hidrolītisku amīda grupas oksidēšanu, kas noved līdz primārajam metabolītam „safinamīda skābei” (NW-1153). Cits ceļš ietver oksidatīvu ētera saites šķelšanu, veidojot „O-debenzilētu safinamīdu” (NW-1199). Beidzot, amīna saites oksidatīva šķelšana safinamīda (mazākā daļa) vai primārajā metabolītā safinamīda skābē (NW-1153) (lielākā daļa) veido „N-dealkilētu skābi” (NW-1689). „N-dealkilētā skābe” (NW-1689) konjugējas ar glikuronskābi, veidojot skābes glikuronīdu. Neviens no šiem metabolītiem nav farmakoloģiski aktīvs.

Nešķiet, ka safinamīds būtiski inducē vai inhibē enzīmus klīniski būtiskās sistēmiskās koncentrācijās. *In vitro* metabolisma pētījumi parādīja, ka nenotiek nozīmīga P450, CYP2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 and 3A3/5 indukcija vai inhibīcija koncentrācijās, kas ir būtiskas cilvēkam (brīva safinamīda C_{max} 0,4 μ M no devas 100 mg/dienā).

Īpašos zāļu mijiedarbības pētījumos, ko veica ar ketokonazolu, L-dopa un CYP1A2 un CYP3A4 substrātiem (kofeīnu un midazolāmu), nekonstatēja nekādu klīniski nozīmīgu ietekmi uz safinamīdu vai L-dopa, kofeīna un midazolāma farmakokinētiku.

Masas līdzsvara pētījums parādīja, ka plazmas AUC_{0-24h} neizmainītām ^{14}C -safinamīdam satur aptuveni 30% no kopējās AUC_{0-24h} radioaktivitātes, norādot uz ekstensīvu metabolismu.

Transportētāji

Iepriekšēji *in vitro* pētījumi parādīja, ka safinamīds nav transportētāju P-gp, BCRP, OAT1B1, OAT1B3, OATP1A2 vai OAT2P1 substrāts. Metabolīts NW-1153 nav OCT2 vai OAT1 substrāts, bet ir OAT3 substrāts. Šai mijiedarbībai ir spēja samazināt NW-1153 klīrensu un palielināt tā iedarbību; taču NW-1153 sistēmiskā iedarbība ir vāja (1/10 no sākotnējā safinamīda), un, tā kā tas tiek metabolizēts par otrā un trešā loka metabolītiem, maz ticams, ka tam ir kāda klīniska nozīme.

Safinamīds pārejoši inhibē BCRP tievajā zarnā (skatīt 4.5. apakšpunktu). Koncentrācijā 50 μ M safinamīds inhibē OATP1A2 un OATP2P1. Nozīmīgās safinamīda koncentrācijas plazmā ir būtiski zemākas, tāpēc klīniski nozīmīga mijiedarbība ar vienlaikus ievadītiem šo transportētāju substrātiem ir maz ticama. NW-1153 nav OCT2, MATE1 vai MATE2-K inhibitors koncentrācijā līdz 5 μ M.

Linearitāte/nelinearitāte

Safinamīda farmakokinētika ir lineāra pēc vienas un atkārtotām devām. Netika novērota atkarība no laika.

Eliminācija

Safinamīds gandrīz pilnībā tiek metaboliski pārveidots (<10% no ievadītas devas neizmainīta atrodama urīnā). Pēc 192 stundām ar vielu saistītā radioaktivitāte galvenokārt ir izvadīta ar urīnu (76%) un tikai mazā daudzumā ar fecēm (1,5%). Terminālās eliminācijas pusperiods visai radioaktivitātei ir apmēram 80 stundas.

Safinamīda eliminācijas pusperiods ir 20-30 stundas. Stabils stāvoklis tiek sasniegts vienas nedēļas laikā.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Safinamīda iedarbība pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem pieauga nedaudz (30% no AUC), kamēr pacientiem ar mēreniem aknu darbības traucējumiem iedarbība pieauga par aptuveni 80%. (Skatīt 4.2. apakšpunktu)

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Mēreni vai smagi traucējumi nemainīja safinamīda iedarbību, salīdzinot ar veselām personām. (Skatīt 4.2. apakšpunktu)

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Grauzējiem novēroja tīklenes deģenerāciju pēc atkārtotām safinamīda devām, kas veidoja sistēmisku iedarbību zem sagaidāmās sistēmiskās iedarbības pacientiem, kas saņem maksimālo terapeitisko devu. Pērtiķiem, neraugoties uz augstāku sistēmisko iedarbību nekā grauzējiem vai pacientiem maksimālajā cilvēku devā, tīklenes deģenerāciju nenovēroja.

Ilgstošos pētījumos ar dzīvniekiem novēroja krampjus (ar 1,6 līdz 12,8 reizes lielāku iedarbību nekā klīniskajai iedarbībai cilvēkiem, pamatojoties uz plazmas AUC).

No iedarbības, kas bija līdzīga klīniskajai iedarbībai cilvēkiem, novēroja aknu hipertrofiju un tauku izmaiņas tikai grauzēju aknās, bet nenovēroja pērtiķiem. Fosfolipidozi klīniskai iedarbībai cilvēkiem līdzīgās devās novēroja galvenokārt grauzēju un pērtiķu plaušās devās, kas 12 reizes pārsniedza klīnisko iedarbību cilvēkiem.

Safinamīdam nenovēroja genotoksisku potenciālu *in vivo* un vairākās *in vitro* sistēmās, izmantojot baktērijas vai zīdītāju šūnas.

Kancerogenitātes pētījumi ar pelēm un žurkām neuzrādīja ar safinamīdu saistītu audzēju veidošanās potenciālu no sistēmiskas iedarbības, kas, attiecīgi 2,3 līdz 4,0 reizes pārsniedza sistēmisko iedarbību pacientiem, kas saņēma maksimālo terapeitisko devu.

Fertilitātes pētījumi ar žurku mātītēm norādīja uz samazinātu implantāciju un *corpora lutea* skaitu pie iedarbībām, kas vairāk nekā 3 reizes pārsniedza sagaidāmo iedarbību cilvēkiem. Žurku tēviņiem novēroja ļoti nedaudz anomālu morfoloģiju un samazinātu spermas šūnu kustīgumu, bet bez ietekmes uz fertilitāti, no iedarbībām, kas vairāk nekā 1,4 reizes pārsniedza cilvēkiem sagaidāmo iedarbību. Žurku tēviņu fertilitāte netika ietekmēta.

Embrija un augļa attīstības pētījumos ar žurkām un trušiem safinamīds izraisīja malformācijas no iedarbības, kas, attiecīgi 2 un 3 reizes pārsniedza klīnisko iedarbību cilvēkiem. Embrija un augļa attīstības pētījumos safinamīda kombinācija ar levodopa/karbidopa izraisīja aditīvus efektus, izraisot augļa skeleta anomālijas biežāk nekā katras zāles atsevišķi. .

Pētījumā par žurku prenatalo un postnatālo attīstību, mazuļu mirstību, piena trūkumu kuņģī un neonatālu hepatotoksicitāti novēroja devu līmenī, kas līdzīgs sagaidāmajai iedarbībai klīnikā. Toksiskā iedarbība uz aknām un to pavadošie simptomi, kā dzeltena/oranža āda un galvaskauss mazuļiem, kas saņēma safinamīdu zīdīšanas laikā, veidojās galvenokārt no iedarbības *in utero*, bet iedarbībai ar mātes pienu bija tikai neliela ietekme.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze
Krospovidons, A tips
Magnija stearāts
Bezūdens koloidālais silīcija dioksīds

Apvalks

Hipromeloze
Makrogols (6000)
Titāna dioksīds (E171)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Vizla (E555)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/PVDH/alumīnija blisterpakas ar 14, 28, 30, 90 un 100 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Zambon S.p.A.
Via Lillo del Duca 10
20091 Bresso (MI) - Itālija
tel.: +39 02 665241
fakss: +39 02 66501492
e-pasts: info.zambonspa@zambongroup.com

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Xadago 50 mg apvalkotās tabletes

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 apvalkotās tabletes

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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2015. gada 24. februāris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2019. gada 19. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

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

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 2
D-73614 Schorndorf
Vācija

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE – apvalkotās tabletes

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xadago 50 mg apvalkotās tabletes
safinamide

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur safinamīda metānsulfonātu, ekvivalentu 50 mg safinamīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 apvalkotās tabletes
28 apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes
90 apvalkotās tabletes
100 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

xadago 50 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERIEM VAI SLOKSNĪTĒM BLISTERIS
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xadago 50 mg tabletes
safinamide

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Zambon S.p.A.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE – apvalkotās tabletes

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xadago 100 mg apvalkotās tabletes
safinamide

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur safinamīda metānsulfonātu, ekvivalentu 100 mg safinamīda

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 apvalkotās tabletes
28 apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes
90 apvalkotās tabletes
100 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

xadago 100 mg

19. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

20. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERIS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xadago 100 mg tabletes
safinamide

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Zambon S.p.A.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Xadago 50 mg apvalkotās tabletes

Xadago 100 mg apvalkotās tabletes

safinamide

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam, vai farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, vai farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Xadago un kādam nolūkam tās/to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Xadago lietošanas
3. Kā lietot Xadago
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Xadago
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Xadago un kādam nolūkam tās/to lieto

Xadago ir zāles, kas satur aktīvo vielu safinamīdu. Tas darbojas, lai smadzenēs paaugstinātu vielas, ko sauc par dopamīnu, līmeni, kas ir iesaistīts kustību kontrolē un ir pazemināts pacientu ar Parkinsona slimību smadzenēs. Xadago lieto, lai ārstētu Parkinsona slimību pieaugušajiem.

Vidējās un vēlīnās fāzes pacientiem, kam notiek pēkšņa pārslēgšanās no „ON” stāvokļa, kad viņi spēj kustēties, uz „OFF” stāvokli, kad ir grūtības pārvietoties, Xadago pievieno stabilai zāļu levodopa devai vai kombinācijā ar citām Parkinsona slimības zālēm.

2. Kas Jums jāzina pirms Xadago lietošanas

Nelietojiet Xadago šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret safinamīdu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja lietojat šādas zāles:
 - monoamīnoksidāzes (MAO) inhibitorus, piemēram, selegilīnu, rasagilīnu, moklobemīdu, fenelzīnu, izokarbazīdu, tranilcipromīnu (piemēram, Parkinsona slimības vai depresijas, vai jebkāda cita stāvokļa ārstēšanai);
 - petidīnu (spēcīgas pretsāpju zāles).
Jums jānogaida vismaz 7 dienas pēc tam, kad pārtraucat lietot Xadago, pirms sākat ārstēšanu ar MAO-inhibitoriem vai petidīnu;
- Jums ir pateikts, ka Jums ir stipri pavājināta aknu darbība;
- ja Jums ir acu stāvoklis, kas var radīt iespējamu tīklenes (gaismas jutīgie slāņi acu aizmugurē) bojājuma risku, piemēram, albīnisms (pigmenta trūkums ādā un acīs), Jums ir aktīva tīklenes deģenerācija (šūnu zudums gaismas jutīgajā slānī acs aizmugurē) vai uveīts (iekaisums acs iekšienē), iedzimta retinopātija (iedzimti redzes traucējumi) vai smaga progresējoša diabētiskā retinopātija (progresējoša redzes vājināšanās diabēta ietekmē).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Xadago lietošanas konsultējieties ar ārstu

- Ja Jums ir aknu problēmas.
- Pacienti un viņu aprūpētāji jāinformē par kompulsīvu uzvedību, kas novērota, lietojot citas Parkinsona slimības zāles, piemēram, pret kompulsīvas rīcības gadījumiem, uzmācīgām domām, patoloģisku aizraušanos ar azartspēlēm, paaugstinātu libido, hiperseksualitāti, impulsīvu uzvedību un kompulsīvu naudas tērēšanu vai iepirkšanos.
- Var parādīties vai pasliktināties nekontrolējamas asas kustības, kad Xadago lieto vienlaicīgi ar levodopu.

Bērni un pusaudži

Xadago nav ieteicams lietošanai bērniem un pusaudžiem, kas jaunāki par 18 gadiem, jo nav datu par drošumu un efektivitāti šai populācijai.

Citas zāles un Xadago

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Lūdziet ārstam padomu, pirms lietojat kādu no tālāk minētajām zālēm kopā ar Xadago:

- zāles saaukstēšanās vai klepus ārstēšanai, kas satur dekstrometorfānu, efedrīnu vai pseidoefedrīnu;
- zāles, ko sauc par selektīviem serotonīna atpakaļsaistes inhibitoriem (SSAI), kurus parasti lieto, lai ārstētu trauksmi, un dažus personības traucējumus (piemēram, fluoksetīnu vai fluvoksamīnu);
- zāles, sauktas par serotonīna–noradrenālīna atpakaļsaistes inhibitoriem, antidepresantu zāļu klasi SNAI, ko lieto depresijas un citu garastāvokļa traucējumu ārstēšanā, piemēram, venlafaksīnu;
- zāles augstam holesterīna līmenim, piemēram, rosuvastatīnu, pitavastatīnu, pravastatīnu;
- fluorhinolona antibiotikas, piemēram, ciprofloksacīnu;
- zāles, kas ietekmē imūnsistēmu, piemēram, metotreksātu;
- zāles metastātiskas karcinomas ārstēšanai, piemēram, topotekānu;
- zāles sāpju un iekaisuma ārstēšanai, piemēram, diklofenaku;
- zāles 2. veida diabēta ārstēšanai, piemēram, gliburīdu, metformīnu;
- zāles vīrusu infekcijas ārstēšanai, piemēram, aciklovīru, ganciklovīru.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu

Grūtniecība

Xadago nedrīkst lietot grūtniecības laikā vai sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras nelieto pienācīgu kontracepciju.

Barošana ar krūti

Sagaidāms, ka Xadago izdalīsies cilvēka pienā. Xadago nedrīkst lietot sievietes, kas baro ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ārstēšanas laikā ar safinamīdu var parādīties miegainība un reibonis, tāpēc Jums jābūt piesardzīgam, apkalpojot bīstamus mehānismus vai vadot transportlīdzekļus, kamēr Jūs neesat pietiekami pārliecināti, ka Xadago Jūs nelabvēlīgi neietekmē.

Pirms braukšanas vai mehānismu apkalpošanas konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot Xadago

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam.

Ieteicamā Xadago sākuma deva ir viena 50 mg tablete, kas var tikt palielināta līdz vienai 100 mg tabletei, kas jālieto iekšķīgi, uzdzerot ūdeni, reizi dienā, vēlams no rīta. Xadago var lietot kopā ar uzturu vai bez tā.

Ja Jums ir mēreni traucēta aknu darbība, nelietojiet vairāk nekā 50 mg dienā; Jūsu ārsts pateiks, vai tas attiecas uz Jums.

Ja esat lietojis Xadago vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis pārāk daudz Xadago tablešu, Jums var būt paaugstināts asinsspiediens, trauksme, aizmāršība, miegainība, reiboni, slikta dūša vai vemšana, paplašinātas zīlītes vai parādīties asas kustības. Nekavējoties sazinieties ar ārstu un paņemiet līdz Xadago iepakojumu.

Ja esat aizmirsis lietot Xadago

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Izlaidiet nelietoto devu un lietojiet nākamo devu laikā, kad to parasti lietojat.

Ja pārtraucat lietot Xadago

Nepārtrauciet lietot Xadago, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiert ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Vērsieties pēc medicīniskas palīdzības hipertensīvās krīzes (augsts asinsspiediens, kolapss), ļaundabīgā neiroleptiskā sindroma (apjukums, svīšana, muskuļu rigiditāte, hipertermija, kreatīna fosfokināzes (KFK) līmeņa paaugstināšanās), serotonīna sindroma (apjukums, hipertensija, muskuļu stīvums, halucinācijas) un hipotensijas gadījumā.

Pacientiem vidējā līdz vēlīnā Parkinsona slimības fāzē (pacientiem, kas lietoja safinamīdu papildus levodopa vien vai kopā ar citām Parkinsona slimības zālēm) ir novērotas šādas blakusparādības.

Bieži (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem): bezmiegs, grūtības veikt apzinātas kustības, miegainība, reibonis, galvassāpes, Parkinsona slimības pasliktināšanās, acs lēcas saduļķošanās, asinsspiediena pazemināšanās, pieceloties stāvus, nelabums, krišana.

Retāk (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem): urīna infekcija, ādas vēzis, zems dzelzs saturs asinīs, mazs balto asins šūnu skaits, sarkano asins šūnu anomālija, samazināta apetīte, augsts tauku līmenis asinīs, palielināta apetīte, augsts cukura līmenis asinīs, neesošu lietu redzēšana, skumju sajūta, neparasti sapņi, bailes un rūpes, apjukuma stāvoklis, garastāvokļa maiņas, palielināta interese par seksu, anomālas domas un uztvere, nemiers, miega traucējumi, nejutība, nestabilitāte, sajūtu zušana, pastāvīgi nenormāli saspringti muskuļi, diskomforta sajūta galvā, runas traucējumi, ģībonis, atmiņas pasliktināšanās, neskaidra redze, aklais punkts redzes laukā, attēla dubultošanās, bailes no gaismas, gaismas jutīgā slāņa acs mugurpusē bojājumi, sasarkušas acis, paaugstināts spiediens acī, telpas griešanās sajūta, sirdsklauves, paātrināta sirdsdarbība, neregulāra sirdsdarbība, palēnināta sirdsdarbība, augsts asinsspiediens, zems asinsspiediens, paplašinātas un līkumainas vēnas, klepus, apgrūtināta elpošana, iesnas, aizcietējums, grēmas, vemšana, sausums mutē, caureja, sāpes vēderā, dedzināšana kuņģī, meteorisms, pilnuma sajūta, siekalošanās, mutes čūla, svīšana, ģeneralizēta nieze, gaismas jutība, ādas sasarkums, muguras sāpes, sāpes locītavās, krampji, stīvums, sāpes kājās vai rokās, muskuļu vājums, smaguma sajūta, pastiprināta urinēšana naktī, sāpīga urinēšana, apgrūtināts sekss vīriešiem, nogurums, nespēka sajūta, nestabila gaita, pēdu pietūkums, sāpes, karstuma sajūta, ķermeņa masas samazināšanās, ķermeņa masas palielināšanās, anomālas asins analīzes), augsts tauku līmenis asinīs, paaugstināts cukura līmenis asinīs, anomāla EKG, anomāls aknu funkciju tests, anomāli urīna testi, pazemināts asinsspiediens, paaugstināts asinsspiediens, anomāls redzes tests, pēdas lūzums.

Reti (var ietekmēt līdz 1 no 1000 cilvēkiem): pneimonija, ādas infekcija, iekaisis kakls, deguna alerģija, zobu infekcija, vīrusu infekcija, labdabīgi ādas stāvokļi/izaugumi), balto asins šūnu anomālijas, ievērojama ķermeņa masas samazināšanās un vājums, paaugstināts kālija līmenis asinīs, nekontrolējamas tieksmes, apziņas aptumšošanās, dezorientācija, nepareizs reālās uztveres iztulkojums, samazināta interese par seksu, domas, no kurām nevar tikt vaļā, sajūtas, ka kāds grib jums uzbrukt, priekšlaicīga ejakulācija, nepārvarama vēlme gulēt, bailes no sociālām situācijām, domas par pašnāvību, neveiklība, viegla uzmanības novēršana, garšas sajūtas zudums, vāji/lēni refleksi, izstarojošas sāpes kājās, nepārtraukta vēlēšanās kustināt kājas, miegainība, acu anomālijas, progresējoša redzes pasliktināšanās diabēta ietekmē, pastiprināta asarošana, krēslas aklums, šķielēšana, sirdslēkme, asinsvadu sarašanās/sašaurināšanās, ļoti augsts asinsspiediens, spiediena sajūta krūtīs, apgrūtināta runāšana, apgrūtināta/sāpīga rīšana, peptiskā čūla, rīstīšanās, kuņģa asiņošana, dzelte, matu izkrišana, tulznas, ādas alerģija, ādas slimības, zilumi, zvīņaina āda, svīšana naktī, sāpīga āda, ādas krāsas maiņa, psoriāze, ādas lobīšanās, mugurkaula locītavu iekaisums autoimūnas slimības rezultātā, sāpes sānos, pietūkums locītavās, muskuļu-skeleta sāpes, muskuļu sāpes, kakla sāpes, locītavu sāpes, cista locītavā, nekontrolējama vajadzība urinēt, pastiprināta urinēšana, strutu šūnu nonākšana urīnā, urīna aizturēšana, prostatas traucējumi, sāpes krūts dziedzerī, samazināta zāļu iedarbība, zāļu nepanesība, salšana, slimīga sajūta, drudzis, sausa āda, acis un mute, anomālas asins analīzes, drudzis, anomāli sirds trokšņi, anomāli sirds testi, zilums/pietūkums pēc ievainojuma, asinsvadu nosprostošanās ar taukiem, galvas trauma, mutes trauma, skeleta trauma, azartspēles.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Xadago

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kartona kastītes un blistera pēc „Derīgs līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiет farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Xadago satur

- Aktīvā viela ir safīnamīds. Katra tablete satur 50 mg vai 100 mg safīnamīda (metānsulfonāta veidā).
- Citas sastāvdaļas ir:
 - Tabletes kodols: mikrokristāliskā celuloze, A tipa krospovidons, magnija stearāts, bezūdens kolidālais silīcijs dioksīds
 - Tabletes apvalks: hipromeloze, makrogols (6000), titāna dioksīds (E171), sarkanais dzelzs oksīds (E172), vizla (E555).

Xadago ārējais izskats un iepakojums

Xadago 50 mg tabletes ir no oranžas līdz vara krāsas, apaļas, abpusēji ielietas apvalkotas tabletes ar 7 mm diametru, ar metālisku spīdumu un ar „50” iespaidumu vienā tabletes pusē.

Xadago 100 mg tabletes ir no oranžas līdz vara krāsas, apaļas, abpusēji ieliekas apvalkotas tabletes ar 7 mm diametru, ar metālisku spīdumu un ar „100” iespaidumu vienā tabletes pusē.

Xadago tiek piegādātas iepakojumos, kas satur 14, 28, 30, 90 vai 100 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Zambon S.p.A.
Via Lillo del Duca 10
20091 Bresso (MI)
Itālija
tel.: +39 02665241
fakss: +39 02 66501492
e-pasts: info.zambonspa@zambongroup.com

Ražotājs

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

**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

**Česká republika/България /
Hireland/Ísland/Κύπρος / Malta /
România/Slovenská republika**
Zambon S.p.A.
Тел./Tel/Τηλ/Sími: + 39 02665241

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

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

Ελλάδα
Innovis Pharma A.E.B.E.

Lietuva/Eesti/Latvija
UAB „Norameda“

Τηλ: + 30 216 200 5600

Tel: + 370 5 2306499

Magyarország

Richter Gedeon Nyrt.

Tel.: +36 1 505 7032

Polska

Gedeon Richter Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 (22) 755 96 48

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>