

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xadago 50 mg comprimate filmate
Xadago 100 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Xadago 50 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține metan-sulfonat de safinamidă echivalent cu safinamidă 50 mg.

Xadago 100 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține metan-sulfonat de safinamidă echivalent cu safinamidă 100 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat)

Xadago 50 mg comprimate filmate

Comprimat filmat cu formă rotundă, biconcavă, de culoare portocalie spre arămie, cu un diametru de 7 mm, cu luciu metalic, inscripționat cu concentrația „50” pe o față a comprimatului.

Xadago 100 mg comprimate filmate

Comprimat filmat cu formă rotundă, biconcavă, de culoare portocalie spre arămie, cu un diametru de 9 mm, cu luciu metalic, inscripționat cu concentrația „100” pe o față a comprimatului.

4. DATE CLINICE

4.1. Indicații terapeutice

Xadago este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu boala Parkinson idiopatică (*Parkinson's disease*, PD) ca tratament de completare la o doză stabilă de levodopa (L-dopa) în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente PD la pacienții în stadii medii până la avansate, fluctuanți.

4.2. Doze și mod de administrare

Doze

Tratamentul cu safinamidă trebuie inițiat la 50 mg pe zi. Această doză zilnică poate fi crescută la 100 mg/zi pe baza necesității clinice individuale.

În cazul în care se omite o doză, următoarea doză trebuie administrată la ora uzuală, a doua zi.

Pacienți vârstnici

Pentru pacienții vârstnici nu este necesară ajustarea dozei.

Experiența utilizării safinamidei la pacienții cu vârste peste 75 de ani este limitată.

Insuficiență hepatică

Utilizarea safinamidei la pacienții cu insuficiență hepatică severă este contraindicată (vezi pct. 4.3). La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară nu este necesară ajustarea dozei. Doza mai scăzută de 50 mg/zi este recomandată pentru pacienții cu insuficiență hepatică moderată. Dacă pacienții evoluează de la insuficiență hepatică moderată la severă, administrarea safinamidei trebuie întreruptă (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală nu este necesară ajustarea dozei.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea safinamidei la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Pentru uz oral

Safinamida trebuie administrată cu apă

Safinamida poate fi administrată cu sau fără aport alimentar

4.3. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1

Tratamentul concomitent cu alți inhibitori ai monoaminoxidazei (IMAO) (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Tratamentul concomitent cu petidină (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Utilizarea la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2).

Utilizarea la pacienți cu albinism, degenerare retiniană, uveită, retinopatie ereditară sau retinopatie diabetică progresivă severă (vezi pct. 4.4 și 5.3).

4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Atenționare generală

În general, safinamida se poate utiliza cu atenție cu inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) la cea mai scăzută doză eficace pentru simptome serotoninergice. În special, trebuie evitată utilizarea safinamidei cu fluoxetină sau fluvoxamină sau, dacă tratamentul concomitent este necesar, aceste medicamente trebuie utilizate la doze scăzute (vezi pct. 4.5). Înaintea inițierii tratamentului cu safinamidă trebuie luată în considerare o perioadă de eliminare din organism echivalentă cu de 5 ori timpul de înjumătățire plasmatică a ISRS utilizați anterior.

Între întreruperea administrării safinamidei și inițierea tratamentului cu inhibitori IMAO sau petidină trebuie să treacă cel puțin 7 zile (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Atunci când safinamida este administrată concomitent cu medicamente care sunt substraturi BCRP, vă rugăm să consultați RCP pentru respectivul medicament.

Insuficiență hepatică

Trebuie adoptată o atitudine atentă la inițierea tratamentului cu safinamidă la pacienții cu insuficiență hepatică moderată. În cazul pacienților care evoluează de la insuficiență hepatică moderată la severă, tratamentul cu safinamidă trebuie întrerupt (vezi pct. 4.2, 4.3 și 5.2).

Potențial pentru degenerare retiniană la pacienții cu antecedente de boală retiniană

Safinamida nu trebuie administrată la pacienții cu antecedente oftalmologice care i-ar expune la un risc crescut de potențiale efecte retiniene (de exemplu, antecedente heredo-colaterale de boală retiniană ereditară sau antecedente de uveită) vezi pct. 4.3 și 5.3.

Tulburări de control al impulsurilor (TCI)

Tulburările de control al impulsurilor pot surveni la pacienții cu tratamente cu agonști ai dopaminei și/sau dopaminergici. S-au observat o serie de raportări ale TCI și cu alți inhibitori IMAO. Tratamentul cu safinamidă nu a fost asociat cu o creștere a ocurenței TCI.

Pacienții și aparținătorii trebuie informați cu privire la simptomele comportamentale ale TCI observate la pacienții tratați cu inhibitori IMAO, inclusiv cazuri de compulsii, gânduri obsesive, pariuri patologice, libido crescut, hipersexualitate, comportament impulsiv și cheltuieli sau cumpărături compulsive.

Reacții adverse dopaminergice

Safinamida utilizată în asociere cu levodopa poate potența reacțiile adverse ale levodopa, iar dischinezia pre-existentă poate fi exacerbată, necesitând o reducere a levodopa. Această reacție nu s-a observat la utilizarea safinamidei în asociere cu agonștii dopaminei la pacienții cu PD în stadiu incipient.

4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacodinamice *in vivo* și *in vitro* ale medicamentului

Inhibitori IMAO și petidină

Safinamida nu trebuie administrată împreună cu IMAO (inclusiv moclobemidă) întrucât poate exista riscul ca inhibiția non-selectivă IMAO să ducă la o criză hipertensivă (vezi pct. 4.3).

S-au raportat reacții adverse grave la utilizarea concomitentă a petidinei și IMAO. Întrucât acesta poate fi un efect de clasă, administrarea concomitentă de safinamidă și petidină este contraindicată (vezi pct. 4.3).

S-au raportat cazuri de interacțiuni ale medicamentului cu utilizarea concomitentă a IMAO și medicamentelor simpaticomimetice. Având în vedere activitatea inhibitoare IMAO a safinamidei, administrarea concomitentă a safinamidei și simpaticomimeticele, cum ar fi cele prezente în decongestionante nazale și orale sau medicamentele pentru răceală care conțin efedrină sau pseudoefedrină, necesită atenție (vezi pct. 4.4).

Dextrometorfan

S-au raportat cazuri de interacțiuni ale medicamentului cu utilizarea concomitentă a dextrometorfanului și IMAO non-selectivi. Având în vedere activitatea inhibitoare IMAO a safinamidei, administrarea concomitentă a safinamidei și dextrometorfanului nu este recomandată, sau, dacă tratamentul concomitent este necesar, acesta trebuie utilizat cu atenție (vezi pct. 4.4).

Antidepresive

Utilizarea concomitentă a safinamidei și fluoxetinei sau fluvoxaminei trebuie evitată (vezi pct. 4.4), această precauție se bazează pe apariția reacțiilor adverse grave (de exemplu, sindromul serotoninergic), deși rare, care au apărut la utilizarea ISRS și dextrometorfanului cu IMAO. Dacă este necesar, utilizarea concomitentă a acestor medicamente trebuie să se facă la cea mai mică doză posibil. Trebuie luată în considerare o perioadă de eliminare corespunzătoare cu de 5 ori perioada de înjumătățire plasmatică a ISRS înainte de inițierea tratamentului cu safinamidă.

Reacțiile adverse grave s-au raportat la utilizarea concomitentă a inhibitorilor selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), inhibitorilor recaptării serotoninei și norepinefrinei (IRSN), antidepressivelor triciclice/tetraciclice și IMAO (vezi pct. 4.4). Având în vedere activitatea inhibitorilor selectivi și reversibilă IMAO-B a safinamidei, antidepressivele se pot administra, dar trebuie utilizate la cele mai mici doze necesare.

Interacțiuni farmacocinetice *in vivo* și *in vitro* ale medicamentului

Safinamida poate inhiba temporar BCRP *in vitro*. În studii privind interacțiunile medicamentoase efectuate la om, s-a observat o interacțiune slabă cu rosuvastatină (o creștere a ASC între 1,25 și 2,00), dar nu s-a descoperit nicio interacțiune semnificativă cu diclofenac.

Se recomandă monitorizarea pacienților atunci când safinamida este luată concomitent cu medicamente care sunt substraturi BCRP (de exemplu rosuvastatină, pitavastatin, pravastatin, ciprofloxacina, metotrexat, topotecan, diclofenac sau gliburidă) și consultarea RCP corespunzătoare pentru a stabili dacă este necesară ajustarea dozei.

Safinamida se elimină aproape exclusiv prin metabolizare, în mare măsură prin amidaze de înaltă capacitate care nu au fost caracterizate încă. Safinamida se elimină în principal în urină. În microzomii hepatici umani (*Human Hepatic Microsomes*, HLM), etapa de N-dealchilare pare să fie catalizată de CYP3A4, întrucât clearance-ul safinamidei la nivelul HLM a fost inhibat de ketoconazol până la 90%.

Safinamida inhibă OCT1 *in vitro*, la concentrații relevante din punct de vedere clinic la nivelul venei porte. Prin urmare, este necesară o atitudine atentă la administrarea concomitentă a safinamidei cu medicamente care sunt substraturi ale OCT1 și au o valoare a T_{max} similară cu a safinamidei (2 ore) (de exemplu, metformină, aciclovir, ganciclovir), întrucât expunerea la aceste substraturi poate fi, în consecință, crescută.

Metabolitul NW-1153 este un substrat pentru OAT3 la concentrații relevante din punct de vedere clinic. Medicamentele care sunt inhibitori pentru OAT3, administrate concomitent cu safinamidă, pot reduce clearance-ul NW-1153, putând crește astfel expunerea sistemică. Expunerea sistemică a NW-1153 este redusă (1/10 din safinamida mamă). Este foarte probabil ca această creștere potențială să nu aibă relevanță clinică, deoarece NW-1153, primul produs pe calea metabolică, este transformat ulterior în metaboliți secundari și terțiari.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6. Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă

Safinamida nu trebuie administrată femeilor aflate la vârsta fertilă decât dacă se practică contracepția adecvată.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea safinamidei la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Xadago nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Alăptarea

Datele de farmacodinamică/toxicologie disponibile, provenite de la animale, au demonstrat că safinamida se excretă în lapte (pentru detalii vezi pct. 5.3).

Nu se poate exclude un risc pentru copilul alăptat. Xadago nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Studiile la animale indică că tratamentul cu safinamidă este asociat cu reacții adverse asupra performanței reproducătoare a femelei șobolan și calității spermei. Fertilitatea masculului de șobolan nu este afectată (vezi pct. 5.3).

4.7. Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

În timpul tratamentului cu safinamidă pot apărea somnolență și amețeală, prin urmare pacienții trebuie atenționați referitor la operarea utilajelor periculoase, inclusiv a vehiculelor motorizate, până când au certitudinea rezonabilă că safinamida nu îi afectează advers.

4.8. Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Dischinezia a fost reacția adversă cea mai frecventă raportată la pacienții cărora li s-a administrat safinamidă, atunci când aceasta a fost utilizată în asociere numai cu L-dopa sau în asociere cu alte tratamente PD.

Se cunoaște că reacțiile adverse grave apar la utilizarea concomitentă de ISRS, INRS, antidepressive triciclice/tetraciclice și inhibitori MAO, cum sunt criza hipertensivă (hipertensiune arterială, colaps), sindromul neuroleptic malign (confuzie, transpirații, rigiditate musculară, hipertermie, creșterea valorii CPK), sindromul serotoninergic (confuzie, hipertensiune arterială, redoare musculară, halucinații) și hipotensiunea arterială. În cazul inhibitorilor MAO, au fost raportate interacțiuni medicamentoase la utilizarea concomitentă de medicamente simpatomimetice.

La pacienții tratați cu agonști ai dopaminei și/sau alte tratamente dopaminergice pot apărea tulburări de control al impulsului, dependență patologică de jocuri de noroc, creșterea libidoului, hipersexualitate, cheltuirea compulsivă a banilor sau cumpărături compulsive și mâncat compulsiv.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul de mai jos include toate reacțiile adverse din studiile clinice în care reacțiile adverse au fost considerate ca fiind legate de medicament.

Reacțiile adverse sunt clasificate în coloane pe criterii de frecvență utilizând următoarele convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
Infecții și infestări			Infecție la nivelul tractului urinar	Bronhopneumonie, furuncul, rinofaringită, piodermită, rinită, infecție dentară, infecție virală

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)			Carcinom bazocelular	Acrocordon, nev melanocitar, keratoză seboreică, papilom cutanat
Tulburări hematologice și limfatice			Anemie, leucopenie, perturbări la nivelul hematiilor	Eozinofilie, limfopenie
Tulburări metabolice și de nutriție			Scăderea apetitului alimentar, hipertrigliceridemie, creșterea apetitului alimentar, hipercolesterolemie, hiperglicemie	Cașexie, hiperkaliemie
Tulburări psihice		Insomnie	Halucinații, depresie, vise anormale, anxietate, stare de confuzie, labilitate afectivă, creșterea libidoului, tulburări psihotice, agitație, tulburări ale somnului	Compulsii, delir, dezorientare, iluzii, comportament impulsiv, pierderea libidoului, gânduri obsesive, paranoia, ejaculare prematură, crize de somn, sociofobie, ideatie suicidară
Tulburări ale sistemului nervos		Dischinezie somnolență, amețeală, cefalee, boala Parkinson	Parestezii, tulburări de echilibru, hipoestezie, distonie, senzație de disconfort cranian, dizartrie, sincopă, tulburări cognitive	Tulburări de coordonare, perturbarea atenției, disgeuzie, hiporeflexie, dureri radiculare, sindromul picioarelor neliniștite, sedare
Tulburări oculare		Cataractă	Vedere încețoșată, scotom, diplopie, fotofobie, tulburări retiniene, conjunctivită, glaucoma	Ambliopie, cromatopsie, retinopatie diabetică, eritropsie, hemoragii oculare, dureri oculare, edem palpebral, hipermetropie, cheratită, hiperlacrimație, hemeralopie, edem papilar, presbiopie, strabism
Tulburări acustice și vestibulare			Vertij	

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
Tulburări cardiace			Palpitații, tahicardie, bradicardie sinusală, aritmie	Infarct miocardic
Tulburări vasculare		Hipotensiune ortostatică	Hipertensiune arterială, hipotensiune arterială, venă varicoasă	Spasm arterial, arterioscleroză, criză hipertensivă
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Tuse, dispnee, rinoree	Bronhospasm, disfonie, durere orofaringiană, spasm orofaringian
Tulburări gastro-intestinale		Greață	Constipație, dispepsie, vărsături, xerostomie, diaree, dureri abdominale, gastrită, flatulență, distensie abdominală, hipersecreție salivară, boala de reflux gastro-esofagian, stomatită aftoasă	Ulcer peptic, senzație de greață, hemoragie gastro-intestinală superioară
Tulburări hepatobiliare				Hiperbilirubinemie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Hiperhidroză, prurit generalizat, reacție de fotosensibilitate, eritem	Alopecie, pustule, dermatită de contact, dermatoză, echimoze, keratoză lichenoidă, transpirații nocturne, dureri cutanate, tulburări de pigmentare, psoriazis, dermatită seboreică
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			Dorsalgii, artralгии, spasme musculare, rigiditate musculară, dureri la nivelul extremităților, slăbiciune musculară, senzație de greutate	Spondilită anchilozantă, dureri costale, edem articular, dureri musculo-scheletice, mialgie, dureri cervicale, osteoartrită, chist sinovial
Tulburări renale și ale căilor urinare			Nicturie, disurie	Nevoie urgentă de a urina, poliurie, piurie, ezitare urinară

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
Tulburări ale aparatului genital și sânului			Disfuncție erectilă	Hiperplazie benignă de prostată, tulburări mamare, dureri mamare
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			Oboseală, astenie, tulburări ale mersului, edem periferic, durere, senzație de fierbințeală	Scăderea efectului medicamentului, intoleranță la medicament, senzație de rece, stare de rău general, pirexie, xeroză
Investigații diagnostice			Scădere ponderală, creștere ponderală, creșterea creatin-fosfokinazei serice, creșterea trigliceridelor serice, creșterea glicemiei, creșterea ureei serice, creșterea fosfatazei alcaline serice, creșterea bicarbonatului seric, creșterea creatininei serice, prelungirea intervalului QT la electrocardiogramă, valori anormale ale probelor hepatice, rezultat anormal la sumarul de urină, creșterea tensiunii arteriale, scăderea tensiunii arteriale, diagnostic anormal la procedurile oftalmice	Scăderea calciului seric, scăderea potasiului seric, scăderea colesterolului seric, creșterea temperaturii corporale, murmur cardiac, rezultat anormal la testul de stres cardiac, scăderea hematocritului, scăderea hemoglobinei, scăderea raportului internațional normalizat, scăderea numărului de limfocite, scăderea numărului de trombocite, creșterea lipoproteinelor cu densitate foarte joasă
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate		Cădere	Fractură la nivelul labei piciorului	Contuzie, embolie grasă, leziune craniană, leziune bucală, leziune scheletică
Circumstanțe sociale				Dependență patologică de jocuri de noroc

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Dischinezia a apărut devreme în timpul tratamentului, a fost considerată „severă”, a determinat întreruperea tratamentului la foarte puțini pacienți (aprox. 1,5%) și nu a necesitat reducerea dozei la niciun pacient.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9. Supradozaj

La un pacient suspectat de administrare peste doza zilnică prescrisă de 100 mg timp de o lună, s-au raportat simptome de confuzie, somnolență, uitare și pupile dilatate. Aceste simptome s-au soluționat la întreruperea medicamentului, fără sechele.

Tiparul preconizat al evenimentelor sau simptomelor apărute după supradozajul intenționat sau accidental cu safinamidă ar fi cele aferente profilului farmacodinamic. Inhibarea IMAO-B cu inhibarea în funcție de activitate a canalelor de Na^+ . Simptomele inhibării IMAO-B excesive (creșterea nivelului de dopamină) pot include hipertensiunea, hipotensiunea posturală, halucinațiile, agitația, greața, vărsăturile și dischinezia.

Nu există un antidot cunoscut pentru safinamidă sau un tratament specific pentru supradozajul cu safinamidă. Dacă survine un supradozaj important, tratamentul cu safinamidă trebuie întrerupt și trebuie administrat tratamentul de susținere conform indicațiilor clinice.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1. Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiparkinsoniene; inhibitori de monoaminooxidază-B, codul ATC: N04BD03.

Mecanism de acțiune

Safinamida acționează prin intermediul mecanismelor de acțiune dopaminergice și non-dopaminergice. Safinamida este un inhibitor extrem de selectiv și reversibil al IMAO-B, cauzând o creștere a nivelurilor extracelulare de dopamină în striatum. Safinamida este asociată cu inhibarea în funcție de stare a canalelor controlate prin tensiune (Na^+) și modularea de eliberare stimulată de glutamat. Nu s-a stabilit încă în ce măsură contribuie efectele non-dopaminergice la efectul global.

Efecte farmacodinamice

Modelele populației farmacocinetice (FC) dezvoltate în urma studiilor la pacienți cu boala Parkinson indică faptul că efectele farmacocinetice și farmacodinamice ale safinamidei nu au depins de vârstă, sex, greutate, funcție renală și expunere la levodopa, indicând că nu vor fi necesare ajustările dozei pe baza acestor variabile.

Analizele grupate ale evenimentelor adverse din cadrul studiilor controlate cu placebo la pacienții cu boala Parkinson indică faptul că administrarea concomitentă de safinamidă împreună cu o categorie largă de medicamente utilizate în mod uzual la această populație de pacienți (antihipertensive, beta-blocante de reducere a colesterolului, medicamente anti-inflamatoare nesteroidiene, inhibitori ai pompei de protoni, antidepresive, etc.) nu a fost asociată cu un risc crescut de evenimente adverse. Studiile nu au fost stratificate pentru medicamentele administrate concomitent și nu s-au efectuat studii randomizate privind interacțiunile pentru aceste medicamente.

Eficacitate clinică

Studii efectuate la pacienți cu PD în stadiu mediu până la avansat

Eficacitatea safinamidei ca și tratament de completare la pacienții în stadii medii până la avansate (LSPD) cu fluctuații motorii, care în prezent primesc L-dopa în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente PD, a fost evaluată în cadrul a două studii clinice în regim dublu-orb, controlate cu placebo: Studiul SETTLE (Studiul 27919; 50-100 mg/zi; 24 de săptămâni) și Studiul 016/018 (50 și 100 mg/zi; un studiu de 2 ani, în regim dublu-orb, controlat cu placebo).

Parametrul principal de eficacitate a fost modificarea de la intrarea în studiu la criteriul final a „perioadei cu ABSENȚA SIMPTOMELOR fără dischinezie cauzatoare de probleme”.

Parametrii secundari de eficacitate au inclus perioada CU PREZENȚA SIMPTOMELOR, UPDRS II și III (Scala unificată de clasificare a bolii Parkinson – secțiunile II și III) și CGI-C (Impresie globală clinică a modificării).

Studiile SETTLE și 016/018 au indicat superioritatea semnificativă a safinamidei, în comparație cu placebo, la doze vizate de 50 și 100 mg/zi pentru variabilele de eficacitate primare și secundare selectate, așa cum s-a sintetizat în tabelul de mai jos. Efectul asupra perioadei CU ABSENȚA SIMPTOMELOR s-a menținut până la sfârșitul perioadei de tratament în regim dublu-orb de 24 de luni pentru ambele doze de safinamidă în comparație cu placebo.

Studiu	016 (24 săptămâni)			016/018 (2 ani)			27919 (SETTLE) (24 săptămâni)	
	Safinamidă			Safinamidă			Safinamidă	
Doză (mg/zi) (a)	Placebo	50	100	Placebo	50	100	Placebo	50-100
Randomizat	222	223	224	222	223	224	275	274
Vârstă (ani) (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)
Durată PD (ani) (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)
Perioadă CU ABSENȚA SIMPTOMELOR fără dischinezie cauzatoare de probleme (ore) (c)								
Intrarea în studiu (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)
Modificarea LSM (ES)	0,5 (0,2)	1,0 (0,2)	1,2 (0,2)	0,8 (0,2)	1,4 (0,2)	1,5 (0,2)	0,6 (0,1)	1,4 (0,1)
Dif. LS vs. Placebo		0,5	0,7		0,6	0,7		0,9
ÎI 95%		[0,1; 0,9]	[0,3; 1,0]		[0,1; 1,0]	[0,2; 1,1]		[0,6; 1,2]
Valoarea p		0,0054	0,0002		0,0110	0,0028		<0,0001
Perioadă CU PREZENȚA SIMPTOMELOR (ore) (c)								
Intrarea în studiu (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)
Modificarea LSM (ES)	-0,8 (0,20)	-1,4 (0,20)	-1,5 (0,20)	-1,0 (0,20)	-1,5 (0,19)	-1,6 (0,19)	-0,5 (0,10)	-1,5 (0,10)
Dif. LS vs. Placebo		-0,6	-0,7		-0,5	-0,6		-1,0
ÎI 95%		[-0,9; -0,3]	[-1,0; -0,4]		[-0,8; -0,2]	[-0,9; -0,3]		[-1,3; -0,7]
Valoarea p		0,0002	<0,0001		0,0028	0,0003		<0,0001
UPDRS III (c)								
Intrarea în studiu (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)
Modificarea LSM (ES)	-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)

Studiu	016 (24 săptămâni)			016/018 (2 ani)			27919 (SETTLE) (24 săptămâni)	
		Safinamidă			Safinamidă			Safinamidă
Doză (mg/zi) (a)	Placebo	50	100	Placebo	50	100	Placebo	50-100
Dif. LS vs. Placebo		-1,6	-2,3		-1,2	-2,1		-0,9
ÎI 95%		[-3,0; -0,2]	[-3,7; -0,9]		[-2,6; 0,2]	[-3,5; -0,6]		[-1,8; 0,0]
Valoarea p		0,0207	0,0010		0,0939	0,0047		0,0514
UPDRS II (c)								
Intrarea în studiu (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)
Modificarea LSM (ES)	-1,2 (0,4)	-1,9 (0,4)	-2,3 (0,4)	-1,4 (0,3)	-2,0 (0,3)	-2,5 (0,3)	-0,8 (0,2)	-1,2 (0,2)
Dif. LS vs. Placebo		-0,7	-1,1		-0,6	-1,1		-0,4
ÎI 95%		[-1,3; - 0,0]	[-1,7; - 0,5]		[-1,3; 0,0]	[-1,8; -0,4]		[-0,9; 0,0]
Valoarea p		0,0367	0,0007		0,0676	0,0010		0,0564
Analize respondent (post-hoc) (e) n(%)								
Creștere perioadă CU ABSENȚA SIMPTOME LOR ≥60 minute	93 (43,9)	119 (54,8)	121 (56,0)	100 (47, 2)	125 (57,6)	117 (54,2)	116 (42,5)	152 (56,3)
Valoare p		0,0233	0,0122		0,0308	0,1481		0,0013
Creștere perioadă CU ABSENȚA SIMPTOME LOR ≥60 minute și reducere a perioadei CU PREZENȚA SIMPTOME LOR și ameliorare UPDRS III ≥30%	32 (15,1)	52 (24,0)	56 (25,9)	28 (13,2)	43 (19,8)	42 (19,4)	24 (8,8)	49 (18,1)
Valoare p		0,021 6	0,006 1		0,0671	0,0827		0,0017
CGI-C: pacienți care au prezentat o ameliorare importantă/f oarte importantă	42 (19 ,8)	72 (33 ,2)	78 (36 ,1)	46 (21 ,7)	62 (28, 6)	64 (29,6)	26 (9,5)	66 (24,4)
Valoare p (f)		0,001 7	0,000 2		0,0962	0,0575		<0,0001

Studiu	016 (24 săptămâni)			016/018 (2 ani)			27919 (SETTLE) (24 săptămâni)	
	Safinamidă			Safinamidă			Safinamidă	
Doză (mg/zi) (a)	Placebo	50	100	Placebo	50	100	Placebo	50-100
(a) Doză zilnică vizată, (b) Medie (SD), (c) populația de analiză mITT; modelul MMRM pentru modificarea de la intrarea în studiu la criteriul final include tratamentul, regiunea și vizita drept efecte fixe și valoarea inițială drept covariată; (d) doza țintă de 100 mg/zi; (e) populația de analiză (mITT); datele sunt prezentate sub forma numărului (procentajului) de pacienți din fiecare grup care întrunesc definiția de respondent; (f) testul chi pătrat al raportului probabilităților la grupurile de tratament comparativ cu placebo utilizând un model de regresie logistică cu efecte fixe pentru tratament și țară. ES Eroare standard, AS Abatere standard, LSM Cea mai mică medie pătratică, Dif. LS Cele mai mici diferențe pătratice vs. Placebo Populația mITT: Studiul 016/018 - Placebo (n = 212), safinamidă 50 mg/zi (n = 217) și 100 mg/zi (n = 216) și SETTLE - Placebo (n = 270), safinamidă 50-100 mg/zi (n = 279).								

Copii și adolescenți

Efectele farmacodinamice ale safinamidei nu au fost evaluate la copii și adolescenți.

5.2. Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Absorbția safinamidei este rapidă după dozarea unică sau multiplă, ajungând la T_{max} în intervalul orar 1,8-2,8 h după dozare în condiții a jeun. Biodisponibilitatea absolută este crescută (95%), indicând că safinamida se absoarbe aproape complet după administrarea pe cale orală, iar primul pasaj hepatic este neglijabil. Absorbția crescută clasifică safinamida drept o substanță extrem de permeabilă.

Distributie

Volumul distribuției (V_{ss}) este aproximativ de 165 l care este de 2,5 mai mare din volumul corporal indicând distribuția extravasculară extensivă a safinamidei. Clearance-ul total a fost determinat a fi 4,6 l/h clasificând safinamida drept o substanță cu clearance redus.

Legarea la proteina plasmatică a safinamidei este de 88-90%.

Metabolizare

La oameni, safinamida se elimină aproape exclusiv prin metabolizare (excreția urinară a safinamidei nemodificate a fost < 10%) mediată în principal prin amidazele de mare capacitate care nu au fost încă caracterizate. Experimentele *in vitro* au arătat că inhibarea amidazelor la hepatocitele umane a determinat suprimarea completă a formării NW-1153. Amidaza prezentă în sânge, plasmă, ser, secreție gastrică simulată și secreție și secreție intestinală simulată, precum și carboxilesterazele umane hCE-1 și hCE-2 nu sunt responsabile pentru metabolizarea safinamidei în NW-1153. Amidaza FAAH a putut cataliza formarea NW-1153 doar la viteze scăzute. Prin urmare, este probabil ca alte amidaze să fie implicate în conversia la NW-1153. Metabolismul safinamidei nu este dependent de enzimele bazate pe citocromul P450 (CYP).

Elucidarea structurii metaboliților a expus trei modalități de metabolizare a safinamidei. Calea principală implică oxidarea hidrolitică a fracțiunii amidice care duce la metabolitul principal, „acidul safinamidic” (NW-1153). O altă cale implică scindarea oxidativă a legăturii de eter care formează „safinamida O-debenzilată” (NW-1199). În final, „acidul N-dealchilat” (NW-1689) se formează prin scindarea oxidativă a legăturii aminei fie a safinamidei (minoră), fie a metabolitului principal, acidul

safinamidic (NW-1153) (majoră). „Acidul *N*-dealchilat” (NW-1689) este supus conjugării cu acidul glucuronic producând acil-glucuronida. Niciunul dintre acești metaboliți nu este farmacologic activ.

Safinamida nu pare să inducă sau să inhibe semnificativ enzimele la concentrații sistemice relevante din punct de vedere clinic. Studiile de metabolizare *in vitro* au arătat că nu există nicio inducere sau inhibare semnificativă a citocromului P450, CYP2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 și 3A3/5 la concentrații relevante ($C_{\max}$ al safinamidei libere 0,4 μM la 100 mg/zi) la om. Studiile dedicate interacțiunilor medicament-medicament efectuate cu ketoconazol, L-dopa și substraturile CYP1A2 și CYP3A4 (cafeină și midazolam) nu au detectat niciun efect semnificativ clinic asupra farmacocineticii safinamidei sau L-dopa, cafeinei și midazolamului.

Un studiu în masă al echilibrului a demonstrat că ASC plasmatică_{0-24h} a ^{14}C -safinamidei a reprezentat aproximativ 30% din radioactivitatea totală ASC_{0-24h}, indicativ al unei metabolizări extensive.

Transportori

Studiile *in vitro* preliminare au arătat că safinamida nu este un substrat pentru transportorii P-gp BCRP, OAT1B1, OAT1B3, OATP1A2 sau OAT2P1. Metabolitul NW-1153 nu este un substrat pentru OCT2 sau OAT1, dar este un substrat pentru OAT3. Această interacțiune are potențialul de a reduce clearance-ul NW-1153 și de a crește expunerea acestuia; cu toate acestea, expunerea sistemică a NW-1153 este redusă (1/10 din safinamida mamă) și, deoarece este metabolizată în metaboliți secundari și terțiari, este improbabil ca acest lucru să aibă relevanță clinică.

Safinamida inhibă temporar BCRP la nivelul intestinului subțire (vezi pct. 4.5). La concentrații de 50 μM , safinamida a inhibat OATP1A2 și OATP2P1. Concentrațiile plasmatice relevante ale safinamidei sunt substanțial mai scăzute; de aceea, este improbabilă o interacțiune relevantă clinic cu substraturi ale acestor transportori administrate concomitent. NW-1153 nu este un inhibitor al OCT2, MATE1 sau MATE2-K la concentrații de până la 5 μM .

Linearitate/Non-linearitate

Farmacocinetica safinamidei este lineară după doza unică sau doze repetate. Nu s-a observat o dependență de timp.

Eliminare

Safinamida suferă o transformare metabolică aproape completă (< 10% din doza administrată a fost găsită nemodificată în urină). Radioactivitatea aferentă substanței a fost excretată în mare în urină (76%) și numai într-o măsură mai mică în materii fecale (1,5%) după 192 de ore. Timpul terminal de înjumătățire plasmatică prin eliminare a radioactivității totale a fost de aproximativ 80 de ore.

Perioada de înjumătățire plasmatică prin eliminare a safinamidei este de 20-30 de ore. Starea de echilibru s-a atins în decurs de o săptămână.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Expunerea la safinamidă a pacienților cu boală hepatică ușoară a crescut marginal (30% a ASC), în timp ce expunerea pacienților cu insuficiență hepatică moderată a crescut cu aproximativ 80% (vezi pct. 4.2).

Pacienți cu insuficiență renală

Insuficiența renală moderată sau severă nu a modificat expunerea la safinamidă în comparație cu subiecții sănătoși (vezi pct. 4.2).

5.3. Date preclinice de siguranță

La rozătoare s-a observat degenerarea retiniană după dozarea repetată cu safinamidă, care duce la expunerea sistemică sub expunerea sistemică anticipată la pacienții cărora li s-a administrat doza terapeutică maximă. Nu s-a observat nicio degenerare retiniană la maimuțe, în ciuda expunerii sistemice mai crescute față de rozătoare sau la pacienții expuși la doza umană maximă.

Studiile pe termen lung la animale au indicat convulsii (expunere clinică de 1,6 până la 2,8 ori față de cea umană, pe baza ASC plasmatică). S-au observat hipertrofia ficatului și modificări ale țesutului adipos numai la ficatul rozătoarelor la expuneri similare expunerii la om. Fosfolipidoza s-a observat în principal la nivelul plămânilor la rozătoare (cu expuneri similare expunerilor la om) și maimuțe (la expuneri de 12 ori mai mari decât expunerea la om).

Safinamida nu a prezentat potențial genotoxic în sistemele *in vivo* și câteva sisteme *in vitro* utilizând celule bacteriene sau de mamifere.

Rezultatele obținute din studiile de carcinogenitate la șoarece și șobolan nu au indicat probe ale potențialului tumorigen aferent safinamidei la expuneri sistemice de 2,3 până la 4,0 mai mare decât expunerea sistemică anticipată la pacienții cărora li s-a administrat doza terapeutică maximă.

Studiile de fertilitate la femelele de șobolan au indicat un număr redus de implantări și corp luteal la expuneri depășind de 3 ori expunerea umană anticipată. Masculii de șobolan au prezentat morfologii anormale minore și reducerea vitezei celulelor spermei la expuneri depășind de 1,4 ori expunerea umană anticipată. Fertilitatea la masculii de șobolan nu a fost afectată.

În cadrul studiilor de dezvoltare embrio-fetale la șobolan și iepure au fost induse malformații la expuneri la safinamidă de 2 și 3 ori mai mare față de expunerea clinică umană. Combinația de safinamidă cu levodopa/carbidopa a dus la efecte suplimentare în cadrul studiilor de dezvoltare ale dezvoltării embrio-fetale cu o incidență mai crescută a anomaliilor scheletice fetale decât cea observată la tratamentul individual.

În cadrul unui studiu pre și postnatal de dezvoltare la șobolan, s-au observat mortalitatea puilor, absența laptelui în stomac și hepatotoxicitatea neonatală la niveluri similare ale dozei de expunere clinică anticipată. Efectele toxice asupra ficatului și simptomele însoțitoare cum ar fi pielea și craniul de culoare galbenă/portocalie, la puii expuși la safinamidă în timpul alăptării sunt mediate în principal prin expunerea in utero, iar expunerea prin intermediul laptelui mamei a avut doar o influență minoră.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1. Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Celuloză microcristalină
Crospovidonă de tip A
Stearat de magneziu
Siliciu, coloidal anhidru

Comprimat filmat

Hipromeloză
Macrogol (6000)
Dioxid de titan (E171)
Oxid de fier roșu (E172)
Mica (E555)

6.2. Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3. Perioada de valabilitate

4 ani

6.4. Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5. Natura și conținutul ambalajului

Cutii cu blistere din PVC-PVdC/Al de 14, 28, 30, 90 și 100 de comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6. Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale la eliminare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Xadago 50 mg comprimate filmate

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 comprimate filmate

EU/1/14/984/006
EU/1/14/984/007
EU/1/14/984/008
EU/1/14/984/009
EU/1/14/984/010

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 24 februarie 2015
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 19 septembrie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 2
D-73614 Schorndorf
Germany

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE – comprimate filmate****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xadago 50 mg comprimate filmate
safinamidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține metan-sulfonat de safinamidă echivalent cu safinamidă 50 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

14 comprimate filmate
28 comprimate filmate
30 comprimate filmate
90 comprimate filmate
100 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

xadago 50 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xadago 50 mg comprimate
safinamidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Zambon S.p.A.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE - comprimate filmate****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xadago 100 mg comprimate filmate
safinamidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține metan-sulfonat de safinamidă echivalent cu safinamidă 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

14 comprimate filmate
28 comprimate filmate
30 comprimate filmate
90 comprimate filmate
100 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

xadago 100 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xadago 100 mg comprimate
safinamidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Zambon S.p.A.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Xadago 50 mg comprimate filmate Xadago 100 mg comprimate filmate safinamidă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Xadago și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Xadago
3. Cum să utilizați Xadago
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Xadago
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Xadago și pentru ce se utilizează

Xadago este un medicament care conține substanța activă safinamidă. Acesta acționează pentru a crește nivelul unei substanțe numită dopamină la nivelul creierului, care este implicată în controlul mișcării și este prezentă în cantități reduse în creierul pacienților cu boala Parkinson. Xadago se utilizează pentru tratamentul bolii Parkinson la adulți.

La pacienții cu boala în stadiu mediu până la avansat și care se confruntă cu treceri bruște de la perioada „CU ABSENȚA SIMPTOMELOR” și care se pot deplasa la perioada „CU PREZENȚA SIMPTOMELOR” și care au dificultăți de deplasare, Xadago se asociază cu o doză stabilă din medicamentul numit levodopa administrat singur sau în asociere cu alte medicamente pentru boala Parkinson.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Xadago

Nu utilizați Xadago

- dacă sunteți alergic la safinamidă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- Dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:
 - Inhibitori de monoaminooxidază (IMAO), cum ar fi selegilină, rasagilină, moclobemidă, fenelzină, izocarboxid, tranilcipromină (de exemplu, pentru tratamentul bolii Parkinson sau a depresiei sau utilizat pentru altă afecțiune).
 - Petidină (un analgezic puternic).
Trebuie să așteptați cel puțin 7 zile după întreruperea tratamentului cu Xadago, înainte de inițierea tratamentului cu IMAO sau petidină.
- Dacă vi s-a comunicat că aveți probleme severe la ficat.
- Dacă aveți o afecțiune la ochi care vă poate expune riscului de potențiale deteriorări ale retinei (straturile sensibile la lumină din spatele ochilor dumneavoastră.), de exemplu albinism (lipsa pigmentului din pielea și ochii dumneavoastră), degenerescență retiniană (pierderea celulelor din stratul sensibil la lumină aflat în partea din spate a ochiului) sau uveită (inflamarea

interiorului ochiului), retinopatie ereditară (tulburare ereditară a vederii) sau retinopatie diabetică progresivă severă (o reducere progresivă a vederii din cauza diabetului zaharat).

Atenționări și precauții

Discutați cu medicul dumneavoastră înainte să luați Xadago

- Dacă aveți probleme la ficat.
- Pacienții și aparținătorii trebuie informați că anumite comportamente compulsive, cum ar fi compulsiile, gândurile obsesive, pariurile patologice, libidoul crescut, hipersexualitatea, comportamentul impulsiv și cheltuielile și cumpărăturile compulsive s-au raportat cu alte medicamente pentru boala Parkinson.
- Mișcările spasmodice incontrolabile pot surveni sau se pot agrava la utilizarea Xadago împreună cu levodopa.

Copii și adolescenți

Nu se recomandă utilizarea Xadago la copii și adolescenți sub vârsta de 18 ani din cauza lipsei de probe ale siguranței și eficacității la această populație.

Xadago împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente. Solicitați recomandarea medicului dumneavoastră înainte de a utiliza următoarele medicamente împreună cu Xadago:

- Medicamente pentru răceală sau tuse care conțin dextrometorfan, efedrină sau pseudoefedrină.
- Medicamente numite inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) utilizați de obicei pentru tratamentul tulburărilor de anxietate și unele tulburări de personalitate (adică, fluoxetină sau fluvoxamină).
- Medicamente numite inhibitori ai recaptării serotoninei și norepinefrinei (IRSN), utilizate pentru tratamentul depresie majore și a altor tulburări de dispoziție, cum ar fi venlafaxină.
- Medicamente pentru valorile crescute ale colesterolului, cum sunt rosuvastatina, pitavastatina, pravastatina.
- Antibiotic cu fluoroquinolonă, cum este ciprofloxacina.
- Medicamente care afectează sistemul imunitar, cum este topotecanul.
- Medicament pentru tratarea durerii și inflamației, cum este diclofenacul.
- Medicamente pentru tratarea diabetului zaharat de tip 2, cum sunt gliburida, metforminul.
- Medicamente pentru tratarea unei infecții virale, cum sunt aciclovirul, ganciclovirul.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Sarcina

Xadago nu trebuie utilizat în timpul sarcinii sau de către femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează metode de contracepție adecvată.

Alăptarea

Este posibil ca Xadago să fie excretat în laptele matern. Xadago nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

În timpul tratamentului cu safinamidă pot apărea somnolență și amețeală; trebuie să adoptați o atitudine atentă la operarea sau conducerea utilajelor periculoase până aveți certitudinea în mod rezonabil că Xadago nu vă afectează advers în niciun fel.

Adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de conducerea autovehiculelor sau folosirea utilajelor.

3. Cum să utilizați Xadago

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Doza de început recomandată de Xadago este de un comprimat de 50 mg, și poate fi crescută la un comprimat de 100 mg, luat o dată pe zi, de preferat dimineața, administrat cu apă, pe gură. Xadago poate fi administrat cu sau fără aport alimentar.

Dacă aveți insuficiență hepatică moderată, nu trebuie să luați mai mult de 50 mg pe zi; medicul dumneavoastră vă va informa dacă este cazul dumneavoastră.

Dacă utilizați mai mult Xadago decât trebuie

Dacă ați utilizat prea multe comprimate Xadago, puteți dezvolta hipertensiune arterială, anxietate, confuzie, uitare, somnolență, stare ușoară de confuzie, greață sau vărsături; pupile dilatate sau dezvoltați mișcări anormale. Contactați medicul dumneavoastră imediat și luați ambalajul de Xadago cu dumneavoastră.

Dacă uitați să utilizați Xadago

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Săriți doza omisă și luați următoarea doză la ora la care vi-l administrați în mod uzual.

Dacă încetați să utilizați Xadago

Nu încetați să utilizați Xadago fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Solicitați asistență medicală în caz de criză de hipertensiune (tensiune arterială foarte mare, colaps), sindrom neuroleptic malign (confuzie, transpirație, rigiditate musculară, hipertermie, nivel crescut al enzimei creatin-kinază în sânge), sindrom serotoninic (confuzie, hipertensiune arterială, rigiditate musculară, halucinații) și hipotensiune arterială.

S-au raportat următoarele reacții adverse în cadrul studiilor clinice care implică pacienți cu boala Parkinson în stadii medii până la avansate (pacienți care iau safinamidă în completare la levodopa exclusiv sau în asociere cu alte medicamente pentru boala Parkinson):

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane): insomnie, dificultăți de efectuare a mișcărilor voluntare, senzație de somnolență, amețală, dureri de cap, agravarea bolii Parkinson, tulburarea cristalinelor, scădere a tensiunii arteriale mică la ridicarea în poziție verticală, greață, cădere.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane): infecție urinară, cancer de piele, nivel scăzut de fier în sânge, număr redus de globule albe, perturbări ale globulelor roșii, scăderea apetitului alimentar, nivel crescut de grăsimi în sânge, creșterea apetitului alimentar, nivel crescut de zahăr în sânge, vederea unor lucruri care nu sunt acolo, sentiment de tristețe, vise anormale, teamă și îngrijorare, stare de confuzie, schimbări bruște de dispoziție, creșterea interesului față de sex, perturbări de gândire și de percepție, agitație, tulburări ale somnului, amorțală, lipsa stabilității, pierderea simțurilor, contracție musculară anormală susținută, senzație de disconfort la nivelul capului, dificultăți de vorbire, leșin, afectarea memoriei, încrețșarea vederii, punct orb, vedere dublă, aversiune față de lumină, tulburări ale stratului sensibil la lumină aflat în partea din spate a ochiului, înroșire a ochilor, creșterea presiunii din interiorul ochiului, senzația că încăperea se învârteste, simțirea bătailor inimii, bătaii rapide ale inimii, bătaii neregulate ale inimii, bătaii încetinite ale inimii, tensiune arterială

mare, tensiune arterială mică, vene care se măresc și se răsucesc, tuse, dificultăți de respirație, nas care curge, constipație, arsuri, vărsături, gură uscată, diaree, dureri abdominale, arsuri la stomac, vânturi, senzația de plin, salivă în exces, ulceratii bucale, transpirații, mâncărimi generalizate, sensibilitate la lumină, înroșire a pielii, dureri de spate, dureri articulare, crampe, redoare, dureri la nivelul picioarelor sau brațelor, slăbiciune musculară, senzație de greutate, creșterea nevoii de a urina în timpul nopții, durere la urinare, dificultăți de întreținere a raporturilor sexuale la bărbați, oboseală, senzație de slăbiciune, mers instabil, umflarea picioarelor, durere, senzație de fierbințeală, pierdere în greutate, creștere în greutate, rezultate anormale la analizele de sânge, nivel ridicat de grăsimi în sânge, creșterea nivelului de zahăr din sânge, rezultat anormal la ECG, rezultate anormale la probele funcționale hepatice, rezultate anormale ale analizei de urină, scăderea tensiunii arteriale, creșterea tensiunii arteriale, test ocular anormal, fractură a labei piciorului.

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane): pneumonie, infecție pe piele, durere în gât, alergie nazală, infecție dentară, infecție virală, afecțiuni/excrescențe necanceroase ale pielii, perturbări la nivelul globulelor albe, pierdere severă în greutate și slăbiciune, creșterea nivelului de potasiu din sânge, impulsuri incontrolabile, stare de conștiență încetșoșată, dezorientare, percepție perturbată a imaginilor, scăderea interesului față de sex, gânduri de care nu puteți scăpa, senzația că cineva vă pândește, ejaculare prematură, nevoia incontrolabilă de a dormi, teama de situații sociale, gânduri de sinucidere, stângăcie, distragere cu ușurință a atenției, pierderea simțului gustului, reflexe slabe/încetinite, durere care radiază în picioare, dorința continuă de a vă mișca picioarele, senzație de somnolență, tulburări oculare, diminuare progresivă a vederii din cauza diabetului zaharat, lăcrimare mai abundentă, cecitate nocturnă, privire încrucișată, infarct miocardic, constricția/îngustarea vaselor de sânge, tensiune arterială sever crescută, constricție la nivelul pieptului, dificultăți de vorbire, dificultăți/dureri la înghițire, ulcer peptic, senzație de greață, sângerări stomacale, icter, căderea părului, pustule, alergie la nivelul pielii, afecțiuni ale pielii, vânătăi, piele cu aspect solzos, transpirații nocturne, dureri la nivelul pielii, modificări de culoare a pielii, psoriazis, piele care se descuamează, inflamația articulațiilor coloanei vertebrale din cauza unei afecțiuni autoimune, dureri pe părțile laterale, umflarea articulațiilor, dureri musculo-scheletice, dureri musculare, dureri la nivelul cefei, dureri articulare, chisturi la nivelul articulațiilor, nevoie incontrolabilă de a urina, urinare excesivă, trecerea celulelor purulente în urină, ezitare urinară, probleme la nivelul prostatei, dureri la nivelul sânilor, scăderea efectului medicamentului, intoleranță la medicament, senzație de frig, senzație de rău general, febră, uscăciune a pielii, ochilor și gurii, rezultate anormale la analizele de sânge, murmur cardiac, rezultate anormale la testele cardiace, învinețire/umflare după o lovitură, blocarea unui vas de sânge din cauza grăsimilor, leziune la nivelul capului, leziune la nivelul gurii, leziune osoasă, dependență patologică de jocuri de noroc.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Xadago

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și blister după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Xadago

- Substanța activă este safinamidă. Fiecare comprimat conține safinamidă 50 mg sau 100 mg (sub formă de metan-sulfonat).
- Celelalte componente sunt:
 - Nucleul comprimatului: celuloză microcristalină, crospovidonă de tip A, stearat de magneziu, siliciu coloidal anhidru
 - Filmul comprimatului: hipromeloză, macrogol (6000), dioxid de titan (E171), dioxid de fier (E172), mica (E555).

Cum arată Xadago și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate de Xadago sunt cu formă rotundă, biconcave de culoare portocalie spre arămie, cu diametrul de 7 mm cu luciu metalic, inscripționate cu „50” pe o față a comprimatului.

Comprimatele filmate de Xadago sunt cu formă rotundă, biconcave, de culoare portocalie spre arămie, cu diametrul de 9 mm cu luciu metalic, inscripționate cu „100” pe o față a comprimatului.

Xadago este furnizat în ambalaje care conțin 14, 28, 30, 90 sau 100 de comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile să fie disponibile pe piață.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 2
D- 73614 Schorndorf
Germania

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**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/
HÍreland/Ísland/Κύπρος/Malta/
România/Slovenská republika**
Zambon S.p.A.
Тел./Tel/Τηλ/Σίμι: + 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

Deutschland/Österreich

Zambon GmbH
Tel: 00800 92626633

España

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

Ελλάδα

Innovis Pharma A.E.B.E.
Τηλ: + 30 216 200 5600

Magyarország

Richter Gedeon Nyrt.
Tel.: +36 1 505 7032

Nederland

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

Portugal

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

Hrvatska/Slovenija

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

Lietuva/Eesti/Latvija

UAB „Norameda“
Tel: + 370 5 2306499

Polska

Gedeon Richter Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 (22) 755 96 48

Acest prospect a fost revizuit în .

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.