

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Xadago 50 mg filmom obalené tablety
Xadago 100 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Xadago 50 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje safinamidiummetánsulfonát zodpovedajúci 50 mg safinamidu.

Xadago 100 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje safinamidiummetánsulfonát zodpovedajúci 100 mg safinamidu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta)

Xadago 50 mg filmom obalené tablety

Oranžová až medená, okrúhla, dvojdutá, filmom obalená tableta o priemere 7 mm s metalickým lesklým povrchom, s vyrazenou silou „50“ na jednej strane tablety.

Xadago 100 mg filmom obalené tablety

Oranžová až medená, okrúhla, dvojdutá, filmom obalená tableta o priemere 9 mm s metalickým lesklým povrchom, s vyrazenou silou „100“ na jednej strane tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikácie

Xadago je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s idiopatickou Parkinsonovou chorobou (*Parkinson's disease*, PD) ako podporná liečba k stabilnej dávke levodopy (L-dopa), buď samostatne alebo v kombinácii s inými liekmi na PD v strednom až neskorom štádiu fluktuujúcich pacientov.

4.2. Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Liečba safinamidom sa má začať dávkou 50 mg na deň. Táto denná dávka môže byť zvýšená na 100 mg/deň na základe individuálnych klinických potrieb.
Ak sa dávka vynechá, ďalšiu dávku je potrebné užiť v bežnom čase na druhý deň.

Starší pacienti

U starších pacientov nie je potrebná zmena dávkovania.
Skúsenosti s používaním safinamidu u pacientov starších ako 75 rokov sú obmedzené.

Porucha funkcie pečene

Safinamid je kontraindikovaný u pacientov so závažným poškodením pečene (pozri časť 4.3). U pacientov s miernym poškodením funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky. Nižšia dávka 50 mg/deň sa odporúča u pacientov s miernym poškodením pečene. Ak poškodenie pečene pokročí z mierneho na závažné, podávanie safinamidu sa má zastaviť (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poškodením obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť safinamidu u detí a dospelých vo veku pod 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Safinamid sa má užívať s vodou.

Safinamid je možné užívať s jedlom alebo bez neho.

4.3. Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Súbežná liečba s inými inhibítormi monoaminoxidázy (MAO) (pozri časti 4.4 a 4.5).

Súbežná liečba petidínom (pozri časti 4.4 a 4.5).

Použitie u pacientov so závažným poškodením pečene (pozri časť 4.2).

Použitie u pacientov s albinizmom, degeneráciou sietnice, uveitídou, dedičnou retinopatiou alebo závažnou progresívnou diabetickou retinopatiou (pozri časti 4.4 a 5.3).

4.4. Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné upozornenia

Safinamid sa vo všeobecnosti môže užívať so selektívnymi inhibítormi spätného vychytávania sérotonínu (*selective serotonin re-uptake inhibitors*, SSRI) v najnižšej účinnej dávke a s opatrnosťou kvôli sérotoninergickým príznakom. Súbežnému užívaniu safinamidu s fluoxetínom alebo fluvoxamínom sa však má predchádzať, avšak ak je táto súbežná liečba nevyhnutná, lieky sa majú podávať v nízkych dávkach (pozri časť 4.5). Pred začatím liečby safinamidom sa má zvážiť obdobie vyplavovania zodpovedajúce 5 polčasom SSRI, podávaného v predchádzajúcom období.

Medzi vysadením safinamidu a začatím liečby inhibítormi MAO alebo petidínom musí uplynúť aspoň 7 dní (pozri časti 4.3 a 4.5).

Ak sa safinamid súbežne podáva spolu s liekmi, ktoré sú substrátmi BCRP, pozrite si súhrn charakteristických vlastností daného lieku.

Porucha funkcie pečene

Liečba safinamidom u pacientov s miernym poškodením pečene sa má začínať opatrne. Ak poškodenie pečene u pacientov pokročí z mierneho na závažné, podávanie safinamidu sa má ukončiť (pozri časti 4.2, 4.3 a 5.2).

Možnosť degenerácie sietnice u pacientov s predchádzajúcou anamnézou ochorenia sietnice

Safinamid sa nemá podávať pacientom s oftalmologickou anamnézou, pretože by to zvýšilo riziko potenciálnych účinkov na sietnicu (napr. pacienti s rodinnou anamnézou dedičného ochorenia sietnice, alebo s anamnézou uveitídy). Pozri časti 4.3 a 5.3.

Poruchy ovládania impulzov (*Impulse control disorders*, ICDs)

K poruche ovládania impulzov môže dôjsť u pacientov liečených agonistami dopamínu a/alebo dopaminergikami. Boli zaznamenané aj hlásenia ICDs pri užívaní inhibítorov MAO. Liečba safinamidom nebola spojená so žiadnym nárastom v prejavoch ICDs.

Pacienti a opatrovatelia si majú byť vedomí príznakov správania, ako sú poruchy kontroly impulzov, ktoré boli pozorované u pacientov liečených inhibítormi MAO, vrátane prípadov nutkavého správania, obsesívnych myšlienok, patologického hráčstva, zvýšeného libida, hypersexuality, impulzívneho správania a nekontrolovaného míňania alebo nakupovania.

Vedľajšie účinky dopaminergík

Safinamid používaný ako prídavok k liečbe levodopou môže vyvolať vedľajšie účinky levodopy a môže tiež zhoršiť už prítomnú dyskinéziu, čo bude vyžadovať zníženie dávky levodopy. Tieto účinky neboli pozorované keď sa ako prídavná liečba k agonistom dopamínu u pacientov s PD v rannom štádiu použil safinamid.

4.5. Liekové a iné interakcie

Farmakodynamické interakcie lieku *in vivo* a *in vitro*

Inhibítory MAO a petidín

Safinamid sa nesmie podávať spolu s inými inhibítormi MAO (vrátane moklobemidu), pretože nastáva riziko neselektívnej inhibície MAO, ktorá môže viesť k hypertenznej kríze (pozri časť 4.3).

Závažné nežiaduce reakcie boli hlásené pri súbežnom užívaní petidínu a inhibítorov MAO. Keďže môže ísť o účinky triedy, súbežné podávanie safinamidu a petidínu je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Pri súbežnom užívaní inhibítorov MAO a sympatomimetických liekov boli hlásené liekové interakcie. Z pohľadu inhibičnej aktivity safinamidu voči MAO si súbežné podávanie safinamidu a sympatomimetík, ktoré sú prítomné v nosných alebo orálnych dekongestívach alebo liekoch na nádchu obsahujúcich efedrín alebo pseudoefedrín, vyžaduje opatrnosť (pozri časť 4.4).

Dextrometorfán

Pri súbežnom užívaní dextrometorfánu a neselektívnych inhibítorov MAO boli hlásené liekové interakcie. Z pohľadu inhibičnej aktivity safinamidu voči MAO sa súbežné užívanie safinamidu a dextrometorfánu neodporúča, ale ak je súbežná liečba nevyhnutná, vyžaduje si opatrnosť (pozri časť 4.4).

Antidepresíva

Je potrebné vyvarovať sa súbežnému užívaniu safinamidu s fluoxetínom alebo fluvoxamínom (pozri časť 4.4). Toto opatrenie je založené na výskyte závažných nežiaducich reakcií (napr. sérotonínový syndróm), aj keď zriedkavých, ktoré sa vyskytli, keď boli SSRI a dextrometorfán užívané spolu s inhibítormi MAO. Ak je súbežné užívanie nevyhnutné, majú sa tieto lieky podávať v najnižšej účinnej dávke. Pred začatím liečby safinamidom by sa malo zvážiť obdobie vyplavovania zodpovedajúce 5 polčasom SSRI, podávaného v predchádzajúcom období.

Závažné nežiaduce reakcie boli hlásené pri súbežnom užívaní selektívnych inhibítorov spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), selektívnych inhibítorov spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalinu (*serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI), tricyklických/tetracyklických antidepresív a inhibítorov MAO (pozri časť 4.4). Z pohľadu inhibičnej aktivity safinamidu voči selektívnym a reverzibilným MAO-B antidepresívam môžu byť podávané, ale len v najnižších potrebných dávkach.

Farmakodynamické interakcie lieku *in vivo* a *in vitro*

Safinamid môže dočasne inhibovať BCRP *in vitro*. V skúšaniach zameraných na liekové interakcie u ľudí bola pozorovaná slabá interakcia s rosuvastatínom (hodnota AUC sa zvýšila 1,25-násobne až 2,00-násobne), nezistila sa však žiadna významná interakcia s diklofenakom. Odporúča sa monitorovať pacientov pri užívaní safinamidu spolu s liekmi, ktoré sú substrátmi BCRP (napr. rosuvastatín, pitavastatín, pravastatín, ciprofloxacín, metotrexát, topotekan, diklofenak alebo glyburid), a v súhrne charakteristických vlastností daného lieku si overiť, či nie je potrebná úprava dávkovania.

Safinamid sa takmer výlučne vylučuje metabolizmom, najmä amidázami s vysokou kapacitou, ktoré ešte neboli špecifikované. Safinamid sa vylučuje najmä močom. U ľudských mikrozómov pečene (*human liver microsomes*, HLM) sa javí, že N-dealkylácia je katalyzovaná enzýmom CYP3A4, keďže klírens safinamidu v HLM bol inhibovaný ketokonazolom o 90 %.

Safinamid inhibuje OCT1 *in vitro* pri klinicky relevantných koncentráciách v portálnej žile. Preto je nevyhnutná opatrnosť pri užívaní safinamidu súbežne s liekmi, ktoré sú substrátmi OCT1 a majú hodnotu $T_{\max}$ podobnú ako safinamid (2 hodiny) (napr. metformín, aciklovir, ganciklovir), nakoľko sa môže následne zvýšiť expozícia týmto substrátom.

Metabolit NW-1153 je substrát OAT3 pri klinicky relevantných koncentráciách. Lieky, ktoré sú inhibítormi OAT3 a sú podávané súbežne so safinamidom môžu znížiť klírens NW-1153, čo znamená, že tak môžu zvýšiť jeho systémovú expozíciu. Systémová expozícia NW-1153 je nízka (1/10 safinamidu). Toto potenciálne zvýšenie nemá pravdepodobne žiadny klinický význam ako NW-1153, prvý produkt v metabolických dráhach, je ďalej transformovaný na sekundárne a terciárne metabolity.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6. Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Safinamid sa nemá podávať ženám vo fertilnom veku, ak nepoužívajú adekvátnu formu antikoncepcie.

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití safinamidu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Xadago sa neodporúča užívať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

Dojčenie

Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie safinamidu do mlieka (pre podrobné informácie pozri 5.3).

Riziko u dojčených detí nemôže byť vylúčené. Xadago sa nemá používať počas dojčenia.

Fertilita

Štúdie na zvieratách naznačujú, že liečba safinamidom je spojená s nežiaducimi reakciami na reprodukčný výkon u samičích potkanov a na kvalitu spermií. Fertilita samčích potkanov nie je ovplyvnená (pozri časť 5.3).

4.7. Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Počas liečby safinamidom sa môže vyskytnúť somnolencia a závrat, preto pacienti majú byť obozretní pri používaní nebezpečných strojov, vrátane vedenia vozidiel, až kým si nebudú dostatočne istí, že safinamid ich už nežiaduco neovplyvňuje.

4.8. Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Dyskinéza bola u pacientov užívajúcich safinamid v kombinácii s L-dopou samostatne alebo v kombinácii s inými liekmi na PD najčastejšie hlásenou nežiaducou reakciou.

Je známe, že závažné nežiaduce reakcie, ako hypertenzná kríza (vysoký krvný tlak, kolaps), neuroleptický malígny syndróm (zmätenosť, potenie, svalová stuhnutosť, hypertermia, zvýšenie CPK), sérotonínový syndróm (zmätenosť, hypertenzia, svalová stuhnutosť, halucinácie) a hypotenzia sa vyskytli pri súbežnom používaní SSRI, SNRI, tricyklických/tetracyklických antidepresív a inhibítorov MAO. S inhibítormi MAO sa vyskytli hlásenia o liekovej interakcii pri súbežnom používaní sympatomimetických liekov.

Porucha impulzívneho správania, patologické hráčstvo, zvýšené libido, hypersexualita, kompulzívne mŕňanie peňazí a nakupovanie, nekontrolované prejedanie sa a kompulzívne jedenie sa môžu vyskytnúť u pacientov liečených agonistami dopamínu a/alebo inou dopaminergickou liečbou.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nižšie uvedená tabuľka zobrazuje všetky nežiaduce reakcie v klinických skúšaníach, v ktorých sa nežiaduce reakcie považovali za súvisiace.

Frekvencia nežiaducich reakcií je definovaná podľa nasledovnej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé
Infekcie a nákazy			Zápal močových ciest	Bronchopneumónia, akné, nazofaryngitída, pyodermia, rinitída, zápal zubov, vírusová infekcia
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)			karcinóm bazálnych buniek	akrochordón, melanocytický névus, seboroická keratóza, kožný papilóm

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé
Poruchy krvi a lymfatického systému			anémia, leukopénia, abnormality v červených krvinkách	eozinofília, lymfopénia
Poruchy metabolizmu a výživy			znížená chuť do jedla, hypertriglyceridémia, zvýšená chuť do jedla, hypercholesterolémia, hyperglykémia,	kachexia, hyperkaliémia
Psychické poruchy		nespavosť	halucinácia, depresia, abnormálne sny, úzkosť, stavy zmätenosti, afektívna labilita, zvýšené libido, psychotické poruchy, nepokoj, poruchy spánku	kompulzie, delírium, dezorientácia, ilúzia, impulzívne správanie, strata libida, obsesívne myšlienky, paranoja, predčasná ejakulácia, nápor spánku, sociálna fóbia, samovražedné zmýšľanie
Poruchy nervového systému		dyskinéza, ospalosť, závraty, bolesť hlavy, Parkinsonova choroba	parestézia, poruchy rovnováhy, hypoestézia, dystónia, nepríjemné pocity v hlave, dyzartria, synkopa, kognitívna porucha	abnormálna koordinácia, narušenie pozornosti, dysgeúzia, hyporeflexia, radikulárna bolesť, syndróm nepokojných nôh, sedácia
Poruchy oka		katarakta	rozmazané videnie, skotóm, diplopia, fotofóbia, poruchy retiny, konjunktivitída, glaukóm	amblyopia, chromatopsia, diabetická retinopatia, erytropsia, očné krvácanie, bolesť oka, edém očného viečka, hypermetropia, keratitída, zvýšená lakrimácia, nočná slepota, edém papily, presbyopia, strabizmus
Poruchy ucha a labyrintu			Vertigo	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			palpitácie, tachykardia, sínusová bradykardia, arytmia	infarkt myokardu
Poruchy ciev		Orthostatic hypotenzia	Hypertension, hypotenzia, kŕčové žily	Arterial spasm, arterioskleróza, hypertenzná kríza

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			kašeľ, dyspnoe, Rinorea	bronchospazmus, dysfónia, orofaryngeálna bolesť, orofaryngeálny spazmus
Poruchy gastrointestinálneho traktu		nevoľnosť	zápcha, dyspepsia, zvracanie, sucho v ústach, hnačka, abdominálna bolesť, gastritída, plynatosť, abdominálna distenzia, zvýšená tvorba slín, ochorenie gastroezofagálneho reflexu, aftózna stomatitída	peptické vredy, nevoľnosti, krvácanie z hornej časti gastrointestinálneho traktu
Poruchy pečene a žlčových ciest				Hyperbilirubinémia
Poruchy kože a podkožného tkaniva			hyperhidróza, generalizovaný pruritus, reakcie z fotosenzitivity, erytém	alopécia, pluzgier, kontaktná dermatitída, dermatóza, ekchymóza, lichenoidná keratóza, nočné potenie, bolesť kože, poruchy pigmentácie, psoriáza, seboroická dermatitída
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			bolesť chrbta, artralgia, svalové kŕče, svalová stuhnutosť, bolesť v končatinách, svalová slabosť, pocit ťažoby	ankylozujúca spondylitída, bolesť boku, opuch kĺbov, muskuloskeletálna bolesť, myalgia, bolesť krku, osteoartritída, synoviálna cysta
Poruchy obličiek a močových ciest			noktúria, dyzúria	nutkanie na močenie, polyúria, pyúria, oneskorené močenie
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			erektilná dysfunkcia	benígna hyperplázia prostaty, porucha prsníkov, bolesť prsníkov
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			únava, asténia, poruchy chôdze, periférny edém, bolesť,	znížený účinok lieku, lieková neznášanlivosť, pocit chladu, nevoľnosť, pyrexia,

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé
			pocit tepla	xerózy
Laboratórne a funkčné vyšetrenia			úbytok hmotnosti, prírastok hmotnosti, zvýšená kreatinín fosfokináza krvi, zvýšené triglyceridy v krvi, zvýšená glukóza v krvi, zvýšená močovina v krvi, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi, zvýšený bikarbonát v krvi, zvýšený kreatinín v krvi, predĺžený interval QT na EKG, abnormálne testy funkcie pečene, abnormálny rozbor moču, zvýšený krvný tlak, znížený krvný tlak, abnormálne očné diagnostické postupy	znížený vápnik v krvi, znížený draslík v krvi, znížený cholesterol v krvi, zvýšená telesná teplota, srdcový šelest, abnormálna ergometria, znížené hematokrity, znížený hemoglobín, znížený medzinárodný normalizovaný pomer, znížený počet lymfocytov, znížený počet krvných doštičiek, zvýšený lipoproteín s veľmi nízkou hustotou
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		pád	zlomenina chodidla	pomliaždenina, tuková embolizácia, úraz hlavy, zranenie úst, zranenie skeletu
Sociálne podmienky				Hráčstvo

Opis zvolených nežiaducich reakcií

Dyskinéza sa vyskytla na začiatku liečby, bola hodnotená ako „závažná“, viedla k ukončeniu liečby len u málo pacientov (približne 1,5 %) a nevyžadovala si u žiadneho pacienta zníženie dávky.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9. Predávkovanie

U jedného pacienta, u ktorého je podozrenie, že užil viac ako dennú predpísanú dávku 100 mg počas jedného mesiaca boli hlásené príznaky zmätenosti, ospalosti, zúbydlivosti a rozšírené zrenice. Tieto príznaky ustúpili po vysadení lieku, bez následkov.

Očakávaný model udalostí alebo príznakov po zámernom alebo náhodnom predávkovaní safinamidom bude spojený s farmakodynamickým profilom: inhibícia MAO-B s inhibíciou kanálov Na⁺ v závislosti od aktivity. K príznakom nadmernej inhibície MAO-B (zvýšenie hladiny dopamínu) môžu patriť hypertenzia, posturálna hypotenzia, halucinácie, podráždenosť, nevoľnosť, vracanie a dyskinéza.

Na predávkovanie safinamidom neexistuje žiadna známa protilátka alebo špecifická liečba. V prípade výskytu významného predávkovania má byť užívanie safinamidu ukončené a má byť podaná klinicky indikovaná podporná liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiparkinsoniká, inhibítory monoaminoxidázy typu B, ATC kód: N04BD03.

Mechanizmus účinku

Safinamid účinkuje prostredníctvom dopaminergického aj nedopaminergického mechanizmu účinku. Safinamid je vysoko selektívny a reverzibilný inhibítor MAO-B, spôsobujúci zvýšenie extracelulárnych hladín dopamínu v striate. Safinamid je spojený s inhibíciou napäťovo riadených sodíkových (Na^+) kanálov a moduláciou stimulovaného uvoľňovania glutamátu. Do akého rozsahu nedopaminergický účinok prispieva k celkovému účinku nebolo stanovené.

Farmakodynamické účinky

Populácia PK modelov, ktorá vznikla pri štúdiách pacientov s Parkinsonovou chorobou naznačuje, že farmakokinetické a farmakodynamické účinky safinamidu neboli závislé na veku, pohlaví, hmotnosti, funkcii obličiek a expozícii na levodopu, čo znamená, že nebude potrebná úprava dávky na základe týchto premenných parametrov.

Spoločné analýzy údajov nežiaducich udalostí z placebom kontrolovaných štúdií pacientov s Parkinsonovou chorobou naznačujú, že súbežné podávanie safinamidu spolu so širokým spektrom kategórie bežne užívaných liekov u tejto populácie pacientov (antihypertenzíva, betablokátory znižujúce cholesterol, nesteroidné protizápalové lieky, inhibítory protónovej pumpy, antidepresíva, atď.) nebolo spojené so zvýšeným rizikom výskytu nežiaducich udalostí. Štúdie neboli stratifikované na súbežné lieky a pre tieto lieky neboli vykonané žiadne randomizované interakčné štúdie.

Klinická účinnosť

Štúdie pacientov s PD v strednom až neskorom štádiu

Účinnosť safinamidu ako prídavnej liečby pacientov v strednom až neskorom štádiu PD (LSPD) s motorickou fluktuáciou, ktorí v súčasnosti užívajú L-dopu samostatne alebo v kombinácii s inými liekmi na PD, bola vyhodnotená v dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách: v štúdiu SETTLE (štúdia 27919; 50-100 mg/deň; 24 týždňov), a štúdiu 016/018 (50 a 100 mg/deň; 2 roky dvojito zaslepená, placebo kontrolovaná štúdia).

Primárnym parametrom účinnosti bola zmena od úvodnej hodnoty do koncového bodu v čase aktivity „ON“ bez problematickej dyskinézy.

Sekundárnym parametrom účinnosti bol čas aktivity OFF, UPDRS II a III (Zjednotená hodnotiaci stupnica Parkinsonovej choroby, *Unified Parkinsons Disease Rating Scale* – časti II a III) a CGI-C (Celkový klinický dojem zmeny, *Clinical Global Impression of Change*).

Obe štúdie, SETTLE aj 016/18, indikovali výraznú nadradenosť safinamidu v porovnaní s placebom, pri cieľových dávkach 50 a 100 mg/deň pre primárne a zvolené sekundárne premenné účinnosti, ako je zhrnuté v tabuľke nižšie. Účinok času „ON“ bol na konci 24-mesačného obdobia dvojito zaslepenej liečby zachovaný pre dávky safinamidu v porovnaní s placebom.

Štúdia	016 (24 týždňov)			016/018 (2 roky)			27919 (SETTLE) (24 týždňov)	
Dávka (mg/day)	Placebo	safinamid		Placebo	safinamid		Placebo	safinamid
(a)		50	100		50	100		50-100 (d)
Randomizovaní	222	223	224	222	223	224	275	274
Vek (v rokoch) (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)
Trvanie PD (v rokoch) (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)
Čas ON bez problémovej dyskinézie (v hodinách) (c)								
Úvodná hodnota (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)
Zmena LSM (SE)	0,5 (0,2)	1,0 (0,2)	1,2 (0,2)	0,8 (0,2)	1,4 (0,2)	1,5 (0,2)	0,6 (0,1)	1,4 (0,1)
LS rozdiel oproti placebo		0,5	0,7		0,6	0,7		0,9
95% CI		[0,1, 0,9]	[0,3, 1,0]		[0,1, 1,0]	[0,2, 1,1]		[0,6, 1,2]
p-hodnota		0,0054	0,0002		0,0110	0,0028		<0,0001
Čas OFF (v hodinách) (c)								
Úvodná hodnota (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)
Zmena LSM (SE)	-0,8 (0,20)	-1,4 (0,20)	-1,5 (0,20)	-1,0 (0,20)	-1,5 (0,19)	-1,6 (0,19)	-0,5 (0,10)	-1,5 (0,10)
LS rozdiel oproti placebo		-0,6	-0,7		-0,5	-0,6		-1,0
95% CI		[-0,9, -0,3]	[-1,0, -0,4]		[-0,8, -0,2]	[-0,9, -0,3]		[-1,3, -0,7]
p-hodnota		0,0002	<0,0001		0,0028	0,0003		<0,0001
UPDRS III (c)								
Úvodná hodnota (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)
Zmena LSM (SE)	-4,5 (0,83)	-6,1 (0,82)	-6,8 (0,82)	-4,4 (0,85)	-5,6 (0,84)	-6,5 (0,84)	-2,6 (0,34)	-3,5 (0,34)
LS rozdiel oproti placebo		-1,6	-2,3		-1,2	-2,1		-0,9
95% CI		[-3,0, -0,2]	[-3,7, -0,9]		[-2,6, 0,2]	[-3,5, -0,6]		[-1,8, 0,0]
p-hodnota		0,0207	0,0010		0,0939	0,0047		0,0514
UPDRS II (c)								
Úvodná hodnota (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)
Zmena LSM (SE)	-1,2 (0,4)	-1,9 (0,4)	-2,3 (0,4)	-1,4 (0,3)	-2,0 (0,3)	-2,5 (0,3)	-0,8 (0,2)	-1,2 (0,2)
LS rozdiel oproti placebo		-0,7	-1,1		-0,6	-1,1		-0,4
95% CI		[-1,3, -0,0]	[-1,7, -0,5]		[-1,3, 0,0]	[-1,8, -0,4]		[-0,9, 0,0]
p-hodnota		0,0367	0,0007		0,0676	0,0010		0,0564
Analýza pacientov s odpoveďou (post-hoc) (e) n (%)								
Predĺženie času ON o ≥ 60 minút	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-hodnota		0,0233	0,0122		0,0308	0,1481		0,0013

Štúdia	016 (24 týždňov)			016/018 (2 roky)			27919 (SETTLE) (24 týždňov)	
Dávka (mg/day)	Placebo	safinamid		Placebo	safinamid		Placebo	safinamid
(a)		50	100		50	100		50-100 (d)
Predĺženie času ON o ≥ 60 minút a skrátenie času OFF a $\geq 30\%$ zlepšenie v 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-hodnota		0,0216	0,0061		0,0671	0,0827		0,0017
CGI-C: pacienti, u ktorých došlo k veľkému/veľmi veľkému zlepšeniu	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-hodnota (f)		0,0017	0,0002		0,0962	0,0575		<0,0001
(a) denná cieľová dávka, (b) priemer (SD), (c) analyzovaná populácia (mITT); MMRM model pre zmenu od úvodného hodnotenia po koncový bod považuje liečbu, oblasť a návštevu za pevné hodnoty a úvodnú hodnotu za premennú; (d) cieľová dávka 100 mg/deň, (e) analyzovaná populácia (mITT), údaje sú uvádzané ako počet (podiel) pacientov v každej skupine, ktorí spĺňajú definíciu pacienta s odpoveďou, (f) chí-kvadrát test miery pravdepodobnosti liečebných skupín v porovnaní s placebom pomocou logistického modelu regresie s fixnými účinkami pre liečbu a krajinu. SE štandardná chyba, SD štandardná odchýlka, LSM priemer najmenšieho štvorca, LS Diff. Rozdiel najmenšieho štvorca oproti placebo Populácia mITT: štúdia 016/018 - placebo (n = 212), safinamid 50 mg/deň (n = 217) a 80 100 mg/deň (n = 216), a SETTLE - placebo (n = 270), safinamid 50-100 mg/deň (n = 273).								

Pediatrická populácia

Farmakodynamické účinky safinamidu neboli u detí a dospievajúcich hodnotené.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Safinamid sa rýchlo vstrebáva po jednorazovej alebo viacnásobnej perorálnej dávke a dosahuje T_{max} v časovom rozmedzí 1,8 – 2,8 hodiny po podaní dávky v stave nalačno. Absolútna biodostupnosť je vysoká (95 %), čo naznačuje, že safinamid sa takmer úplne vstrebáva po perorálnom podaní a presystémový metabolizmus (first pass) je zanedbateľný. Vysoká absorpcia klasifikuje safinamid do skupiny vysoko permabilných látok.

Distribúcia

Objem distribúcie (V_{ss}) je približne 165 l, čo je 2,5-násobok telesného objemu, čo naznačuje rozsiahlu extravaskulárnu distribúciu safinamidu. Celkový klírens bol stanovený na 4,6 l/hod., čo zaraďuje safinamid medzi látky s nízkym klírensom.

Viazanie safinamidu na bielkoviny plazmy predstavuje 88-90 %.

Biotransformácia

U ľudí je safinamid takmer výlučne vylučovaný metabolizmom (< 10 % safinamidu sa vylúčilo v moči v nezmenenej forme), čo je umožnené hlavne cez vysoko kapacitné amidázy, ktoré ešte neboli charakterizované. Pokusy *in vitro* naznačili, že inhibícia amidáz v ľudských hepatocytoch viedla

k úplnej supresii formovania NW-1153. Amidázy prítomné v krvi, plazme, sére, v simulovaných žalúdočných tekutinách a simulovaných črevných tekutinách, ako aj v ľudskej karboxylesteráze hCE-1 a hCE-2 nie sú zodpovedné za biotransformáciu safinamidu na NW-1153. Amidáza FAAH bola schopná kalalyzovať tvorbu NW-1153 iba pri nízkej rýchlosti. Preto iné amidázy sú tiež pravdepodobne zapojené do konverzie na NW-1153. Metabolizmus safinamidu nezávisí na enzýmoch cytochrómu P450 (CYP).

Objasnenie štruktúry metabolitov ukázalo tri metabolické dráhy safinamidu. Hlavná dráha zahŕňa hydrolýzu amido skupiny, čo vedie k primárnemu metabolitu „kyseline safinamidu“ (NW-1153). Iná dráha zahŕňa oxidačné štiepenie éterovej väzby, čím sa vytvára „O-debenzylovaný safinamid“ (NW-1199). Nakoniec „N-dealkylovaná kyselina“ (NW-1689) sa formuje oxidačným štiepením aminovej väzby buď safinamidu (menšie) alebo primárneho metabolitu kyseliny safinamidu (NW-1153) (väčšie). „N-dealkylovaná kyselina“ (NW-1689) prechádza konjugáciou s kyselinou glukurónovou k acylglukuronidu. Žiadny z týchto metabolitov nie je farmakologicky aktívny.

Safinamid výrazne neindukuje ani neinhibuje enzýmy v klinicky významných systémových koncentráciách. *In vitro* štúdie metabolizmu ukázali, že nedochádza k významnej indukcii alebo inhibícii cytochrómu P450, CYP2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A3/5 v koncentráciách, ktoré sú relevantné (C_{max} voľného safinamidu 0,4 μ mol/l pri 100 mg/deň) u ľudí. Príslušné liekové interakčné štúdie vykonané s ketokonazolom, L-dopou a substrátmi CYP1A2 a CYP3A4 (kofeín a midazolam) nepreukázali žiadne klinicky významné účinky na farmakokinetický profil safinamidu, alebo na L-dopu, kofeín a midazolam.

Štúdia rovnováhy ukázala, že plazmatická hodnota AUC_{0-24h} nezmeneného ^{14}C -safinamidu predstavovala približne 30 % celkovej rádioaktivity AUC_{0-24h} , čo naznačuje výrazný metabolizmus.

Transportéry

Predbežné *in vitro* štúdie ukázali, že safinamid nie je substrát pre transportéry P-gp, BCRP, OAT1B1, OAT1B3, OATP1A2 alebo OAT2P1. Metabolit NW-1153 nie je substrát pre OCT2, alebo OAT1, ale je substrátom pre OAT3. Táto interakcia má potenciál znížiť klírens NW-1153 a zvýšiť expozíciu, avšak systémová expozícia NW-1153 je nízka (1/10 pôvodného safinamidu) a keďže je metabolizovaný na sekundárne a terciárne metabolity, nie je pravdepodobné, že to má klinický význam.

Safinamid prechodne inhibuje BCRP v tenkom čreve (pozri časť 4.5). Pri koncentráciách 50 μ mol/l safinamid inhiboval OATP1A2 a OAT2P1. Relevantné koncentrácie safinamidu v plazme sú výrazne nižšie, preto klinicky významná interakcia so súbežne podávanými substrátmi týchto transportérov nie je pravdepodobná. NW-1153 nie je inhibítorom OCT2, MATE1, alebo MATE2-K až do koncentrácií 5 μ mol/l.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika safinamidu je lineárna po jednorazovej alebo po opakovaných dávkach. Nebola pozorovaná žiadna závislosť na čase.

Eliminácia

Safinamid prechádza takmer úplnou metabolickou transformáciou (< 10 % podanej dávky sa vylúčilo v moči v nezmenenej forme). Rádioaktivity spojená s látkou bola vo veľkej miere vylučovaná v moči (76 %) a iba v malom rozsahu v stolici (1,5 %) po 192 hodinách. Koncový polčas eliminácie celkovej rádioaktivity bol približne 80 hodín.

Polčas eliminácie safinamidu je 20 - 30 hodín. Stabilný stav je dosiahnutý v priebehu jedného týždňa.

Pacienti s poruchou pečene

Expozícia safinamidu u pacientov s miernou poruchou pečene sa zvýšila marginálne (30 % hodnoty AUC), zatiaľ čo u pacientov so stredne závažnou poruchou pečene sa expozícia zvýšila o približne 80 % (pozri časť 4.2).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Stredne závažné alebo závažné poškodenie funkcie obličiek nepozmenilo expozíciu safinamidu v porovnaní so zdravými účastníkmi (pozri časť 4.2).

5.3. Predklinické údaje o bezpečnosti

Degenerácia sietnice bola pozorovaná u hlodavcov po opakovanej dávke safinamidu, čo spôsobilo nižšiu očakávanú systémovú expozíciu u pacientov s maximálnou terapeutickou dávkou. U opíc nebola pozorovaná žiadna degenerácia sietnice aj napriek vyššej systémovej degenerácii ako u hlodavcov alebo u pacientov s maximálnou dávkou pre ľudí.

Dlhodobé štúdie na zvieratách ukázali kľče (1,6 až 12,8-krát vyššie ako klinická expozícia u ľudí, na základe plazmatickej hodnoty AUC). Hypertrofia pečene a tukové zmeny boli pozorované iba v pečeni hlodavcov, pri expozíciách podobných ľudským. Fosfolipidóza bola pozorovaná najmä v pľúcach hlodavcov (pri expozíciách podobných ľudským) a opíc (v hodnotách expozície 12-krát vyšších ako u ľudí).

Safinamid nepredstavoval genotoxický potenciál v in vivo a v niektorých *in vitro* systémoch na bakteriálnych bunkách alebo bunkách cicavcov.

Výsledky získané zo štúdií karcinogenity na myšiach a potkanoch nedokázali tumorogénny potenciál spojený so safinamidom pri systémovej expozícii do 2,3 až 4,0-krát vyššej ako očakávaná systémová expozícia u pacientov užívajúcich maximálnu terapeutickú dávku.

Štúdie fertility na samičích potkanoch ukázali znížený počet implantácií a *corpora lutea* pri expozíciách 3-krát vyšších ako očakávaná expozícia u ľudí. Samčie potkany vykazovali mierne abnormálnu morfológiu a zníženie rýchlosti spermií pri expozíciách prevyšujúcich očakávanú expozíciu u ľudí 1,4-krát. Fertilita samčích potkanov nebola ovplyvnená.

V embryofetálnych vývinových štúdiách na potkanoch a zajacoch boli malformácie indukované pri expozícii safinamidu 2 a 3-násobne vyššej ako u klinickej expozície u ľudí. Kombinácia safinamidu s levodopou/karbidopou spôsobovala dodatočný účinok v embryofetálnych vývinových štúdiách s vyšším výskytom fetálnych kostných abnormalít ako pri jednej samostatnej liečbe.

V prenatalných a postnatalných vývinových štúdiách na potkanoch bola pozorovaná mortalita mláďat, absencia mlieka v žalúdku a neonatálna hepatotoxicita pri dávkach podobných očakávanej klinickej expozícii. Toxické účinky na pečeň a sprevádzajúce príznaky ako žltá/oranžová koža a lebka u mláďat vystavených safinamidu počas laktácie boli sprostredkované hlavne expozíciou v maternici, zatiaľ čo expozícia cez materské mlieko mala iba mierny vplyv.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1. Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Mikrokryštalická celulóza
Krospovidón typu A
Stearan horečnatý
Koloidný oxid kremičitý, bezvodý

Obalový film

Hypromelóza
Makrogol 6000
Oxid titaničitý (E171)
Oxid železitý (E172)
Sľuda (E555)

6.2. Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3. Čas použiteľnosti

4 roky

6.4. Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5. Druh obalu a obsah balenia

Blistrové balenia z PVC/PVDC/hliníka po 14, 28, 30, 90 a 100 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6. Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(ČÍSLA)

Xadago 50 mg filmom obalené tablety

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 filmom obalené tablety

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 24. februára 2015

Dátum posledného predĺženia registrácie: 19. septembra 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 2
D-73614 Schorndorf
Nemecko

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekárske predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽA - filmom obalené tablety****1. NÁZOV LIEKU**

Xadago 50 mg filmom obalené tablety
safinamid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje safinamidiummetánsulfonát, zodpovedajúci 50 mg safinamidu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

14 filmom obalených tabliet
28 filmom obalených tabliet
30 filmom obalených tabliet
90 filmom obalených tabliet
100 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Zambon S.p.A.
Via Lillo del Duca 10
20091 Bresso (MI) – Taliansko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

xadago 50 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Xadago 50 mg tablety
safinamid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Zambon S.p.A.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽA - filmom obalené tablety****1. NÁZOV LIEKU**

Xadago 100 mg filmom obalené tablety
safinamid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje safinamidiummetánsulfonát, zodpovedajúci 100 mg safinamidu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

14 filmom obalených tabliet
28 filmom obalených tabliet
30 filmom obalených tabliet
90 filmom obalených tabliet
100 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

xadago 100 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Xadago 100 mg tablety
safinamid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Zambon S.p.A.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Xadago 50 mg filmom obalené tablety Xadago 100 mg filmom obalené tablety safinamid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:

1. Čo je Xadago a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Xadago
3. Ako užívať Xadago
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Xadago
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Xadago a na čo sa používa

Xadago je liek, ktorý obsahuje účinnú látku safinamid. Pôsobí na zvýšenie hladín látky nazývanej dopamín v mozgu, ktorá je zapojená do kontroly pohybu a je prítomná v znížených množstvách v mozgu pacientov s Parkinsonovou chorobou. Xadago sa používa na liečbu Parkinsonovej choroby u dospelých osôb.

U pacientov v strednom alebo neskoršom štádiu, u ktorých dochádza k náhlym zmenám medzi stavom „ON“, keď sú schopní sa hýbať a stavom „OFF“, keď majú ťažkosti s pohybom, sa liek Xadago pridáva k stabilnej dávke lieku nazývaného levodopa, samostatne alebo v kombinácii s inými liekmi na Parkinsonovu chorobu.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Xadago

Neužívajte Xadago

- Ak ste alergický na safinamid alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- Ak užívate ktorýkoľvek z nasledujúcich liekov:
 - inhibítory monoaminoxidázy (MAO), ako sú selegilín, rasagilín, moklobemid, fenelzín, izokarboxazid, tranylecypromín (napr. na liečbu Parkinsonovej choroby alebo depresie, alebo na liečbu iných stavov),
 - petidín (silný liek proti bolesti).Medzi ukončením užívania lieku Xadago a pred začatím liečby inhibítormi MAO alebo petidínom musí uplynúť aspoň 7 dní.
- Ak vám bolo povedané, že máte závažne zníženú funkciu pečene
- Ak trpíte očným ochorením, ktoré môže zvýšiť riziko potenciálneho poškodenia sietnice (vrstvy na pozadí oka citlivé na svetlo), napr. albinizmus (nedostatok pigmentu v koži a očiach), degenerácia retiny (strata buniek z vrstvy citlivej na svetlo v zadnej časti oka), alebo uveitída

(zápal vo vnútri oka), dedičná retinopatia (dedičné poruchy videnia), alebo závažná progresívna diabetická retinopatia (postupujúce oslabenie videnia spôsobené cukrovkou).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Xadago, obráťte sa na svojho lekára

- Ak máte ťažkosti s pečenosťou.
- Pacienti a opatrovatelia si majú byť vedomí, že pri užívaní iných liekov na Parkinsonovu chorobu boli hlásené určité nutkavé druhy správania, ako sú prípady nutkania, nutkavé myšlienky, patologické hráčstvo, zvýšené libido, hypersexualita (zvýšená sexuálna aktivita), impulzívne správanie a nekontrolované mňanie alebo nakupovanie.
- Pri užívaní Xadaga spolu s levodopou môže dôjsť k nekontrolovateľným trhavým pohybom, alebo sa tieto môžu zhoršiť.

Deti a dospievajúci

Xadago sa neodporúča používať u detí a dospievajúcich vo veku pod 18 rokov, z dôvodu nedostatku údajov o účinnosti a bezpečnosti v tejto populácii.

Iné lieky a Xadago

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Požiadajte lekára o radu predtým, ako začnete užívať niektorý z nasledujúcich liekov spolu s liekom Xadago:

- lieky na nádchu a kašeľ s obsahom dextrometorfánu, efedrínu alebo pseudoefedrínu,
- lieky nazývané selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), obvyčajne používané na liečbu úzkostných porúch a niektorých porúch osobnosti (napr. fluoxetín alebo fluvoxamín),
- lieky nazývané inhibítory spätného vychytávania sérotonínu-noradrenalínu (SNRI), používané na liečbu veľkej depresívnej poruchy a iných porúch nálady, ako napr. venlafaxín,
- lieky na vysokú hladinu cholesterolu, ako sú rosuvastatín, pitavastatín, pravastatín,
- fluórchinolónové antibiotikum, ako napr. ciprofloxacín,
- lieky, ktoré ovplyvňujú imunitný systém, ako napr. metotrexát,
- lieky na liečbu metastatického karcinómu, ako napr. topotekan,
- liek proti bolesti a zápalu, ako napr. diklofenak,
- lieky na liečbu cukrovky 2. typu, ako napr. glyburid, metformín,
- lieky na liečbu vírusovej infekcie, ako napr. aciklovir, ganciklovir.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Tehotenstvo

Xadago sa nemá užívať počas tehotenstva, ani ho nemajú užívať ženy v plodnom veku, ktoré nepoužívajú vhodnú antikoncepciu.

Dojčenie

Xadago sa pravdepodobne vylučuje do materského mlieka. Xadago sa nemá užívať počas dojčenia.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Počas liečby safinamidom sa môže vyskytnúť ospalosť a závrat, buďte obozretný ohľadom ovládania nebezpečných strojov alebo vedenia vozidiel, až kým si nebudete dostatočne istý, že Xadago vás už žiadnym spôsobom nežiaduco neovplyvňuje.

Pred vedením vozidiel alebo obsluhou strojov sa poraďte so svojím lekárom.

3. Ako užívať Xadago

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára.

Odporúčaná úvodná dávka Xadago je jedna 50 mg tableta, ktorá môže byť zvýšená na jednu 100 mg tabletu užívanú ústami jedenkrát denne, najlepšie ráno, s vodou. Xadago je možné užívať s jedlom alebo bez neho.

Ak trpíte mierne zníženou funkciou pečene, neužívajte viac ako 50 mg denne. Lekár vám poradí, ak sa vás to týka.

Ak užijete viac lieku Xadago ako máte

Ak ste užili príliš veľa tabliet Xadago, môže to spôsobiť zvýšený krvný tlak, úzkosť, zmätenosť, zábudlivosť, ospalosť, točenie hlavy, pocit nevoľnosti alebo nevoľnosť, rozšírenie zreníc alebo rozvoj mimovoľných šklbavých pohybov. Okamžite kontaktujte svojho lekára a zoberte si balenie lieku Xadago so sebou.

Ak zabudnete užiť liek Xadago

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Preskočte vynechanú dávku a užite nasledujúcu dávku v čase, v ktorom bežne užívate liek.

Ak prestanete užívať liek Xadago

Neprestávajte užívať liek Xadago predtým, ako sa poradíte s vaším lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Vyhľadajte lekársku pomoc v prípade hypertenznej krízy (veľmi vysoký krvný tlak, kolaps), neuroleptického malígneho syndrómu (zmätenosť, potenie, stuhnutosť svalov, hypertermia (prehriatie organizmu), zvýšená hladina enzýmu kreatínkináza v krvi), sérotonínového syndrómu (zmätenosť, hypertenzia (vysoký krvný tlak), svalová stuhnutosť, halucinácie) a hypotenzie (nízkeho krvného tlaku).

Nasledujúce vedľajšie účinky boli hlásené u pacientov v strednom alebo neskorom štádiu Parkinsonovej choroby (pacienti, ktorí užívajú safinamid ako prídavnú liečbu k levodope, samostane alebo v kombinácii s inými liekmi na Parkinsonovu chorobu):

Časté (môžu postihnúť menej ako 1 z 10 ľudí): nespavosť, problémy pri vykonávaní vôľových pohybov, pocit ospalosti, závraty, bolesť hlavy, zhoršenie Parkinsonovej choroby, zákal očnej šošovky, pokles krvného tlaku pri vstávaní, nevoľnosť, pády.

Menej časté (môžu postihnúť menej ako 1 z 100 ľudí): infekcia moču, rakovina kože, nízka hladina železa v krvi, nízky počet bielych krviniek, poruchy červených krviniek, znížená chuť do jedla, vysoká hladina tuku v krvi, zvýšená chuť do jedla, vysoká hladina cukru v krvi, videnie vecí, ktoré neexistujú, pocit smútku, nezvyčajné sny, strach a starosti, stav zmätenosti, zmeny nálad, zvýšený záujem o sex, nezvyčajné myslenie a vnímanie, nepokoj, poruchy spánku, necitlivosť, nestabilita, strata citlivosti, trvalé nezvyčajné svalové kontrakcie, nepríjemné pocity v hlave, problémy s rečou, mdloby, porucha pamäte, rozmazané videnie, slepý bod, dvojité videnie, averzia na svetlo, poruchy na svetlo citlivej vrstvy oka v zadnej časti oka, sčervenanie očí, zvýšený tlak oka, pocit krútenia miestnosti, pocit búšenia srdca, rýchly tep, nepravidelný tep, spomalený tep, vysoký krvný tlak, nízky krvný tlak, žily, ktoré sa zväčšili a stočili, kašeľ, problémy s dýchaním, výtok z nosa, zápcha, pálenie, vracanie, sucho v ústach, hnačka, bolesť brucha, pálenie v žalúdku, vetry, pocit plnosti, slintanie, vred v ústach, potenie, svrbenie, citlivosť na svetlo, sčervenanie pokožky, bolesť chrbta, bolesť kĺbov, kŕče,

stuhnutosť, bolesť v nohách a rukách, svalová slabosť, pocit ťažoby, zvýšené močenie v noci, bolesť pri močení, problémy pri sexe u mužov, únava, pocit slabosti, nestabilná chôdza, potenie chodidiel, bolesť, pocit tepla, úbytok telesnej hmotnosti, nárast telesnej hmotnosti, nezvyčajné výsledky krvných testov, vysoká hladina tukov v krvi, zvýšená hladina cukru v krvi, nezvyčajné EKG, nezvyčajné výsledky testov funkcie pečene, nezvyčajné výsledky testov moču, znížený krvný tlak, zvýšený krvný tlak, nezvyčajné výsledky očných testov, zlomenina chodidla.

Zriedkavé (môžu postihnúť menej ako 1 z 1 000 ľudí): zápal pľúc, zápal kože, bolesť hrdla, nosová alergia, zubná infekcia, vírusová infekcia, nenádorové stavy kože/rast, poruchy bielych krviniek, závažný úbytok telesnej hmotnosti a slabosť, zvýšená hladina draslíka v krvi, nekontrolovateľné impulzy, zahmlenie vedomia, dezorientácia, nesprávne vnímanie obrázkov, znížený záujem o sex, myšlienky, ktorých nie je možné sa zbaviť, pocit, že vás niekto prenasleduje, predčasná ejakulácia, nekontrolovateľné nutkanie na spánok, strach zo spoločenských udalostí, samovražedné myšlienky, nemotornosť, ľahké narušenie pozornosti, strata chuti, slabé/pomalé reflexy, vyžarujúca bolesť v nohách, neustála túžba hýbať nohami, pocit ospalosti, poruchy očí, postupujúce oslabenie zraku spôsobené cukrovkou, zvýšenie slzenia, nočná slepota, škúlenie, srdcový infarkt, stiahnutie/zúženie ciev, závažný vysoký krvný tlak, stiahnutie hrudníka, ťažkosti s rečou, ťažkosti/bolesti pri prehĺtaní, žalúdočný vred, nevoľnosti, krvácanie zo žalúdka, žltacka, strata vlasov, pľuzgier, kožná alergia, kožné stavy, modriny, šupinatá pokožka, nočné potenie, bolesť kože, zmena sfarbenia kože, psoriáza, šupinatá koža, zápal chrčnice spôsobený poruchami autoimunitného systému, bolesť bokov, opuch kĺbov, svalovo-kostrová bolesť, bolesť svalov, bolesť krku, bolesť kĺbov, cysta na kĺbe, nekontrolovateľný impulz na močenie, zvýšené močenie, hnis v moči, oneskorené močenie, problémy prostaty, bolesť prsníkov, znížený účinok lieku, neznášanlivosť na liek, pocit chladu, pocit nevoľnosti, horúčka, sucho v ústach, očiach a ústach, nezvyčajné výsledky krvných testov, srdcový šelest, nezvyčajné výsledky srdcových testov, modrenie/opuch po zranení, upchanie ciev spôsobené tukom, zranenie hlavy, zranenie v ústach, kostrový úraz, hráčstvo.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Xadago

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Pre tento liek nie sú potrebné žiadne špeciálne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Xadago obsahuje

- Liečivo je safinamid. Každá tableta obsahuje 50 mg alebo 100 mg safinamidu (ako metánsulfonát).
- Ďalšie zložky sú:
 - Jadro tablety: mikrokryštalická celulóza, krosповидон typu A, stearan horečnatý, koloidný oxid kremičitý, bezvodý

- Obal tablety: hypromelóza, makrogol 6000, oxid titaničitý (E171), červený oxid železitý (E172), sľúda (E555).

Ako vyzerá Xadago a obsah balenia

Xadago 50 mg sú dvojduté filmom obalené tablety oranžovej až medenej farby s metalickým lesklým povrchom o priemere 7 mm s vyrazenou silou „50“ na jednej strane tablety.

Xadago 100 mg sú dvojduté filmom obalené tablety oranžovej až medenej farby s metalickým lesklým povrchom o priemere 9 mm s vyrazenou silou „100“ na jednej strane tablety.

Xadago sa dodáva v baleniach s obsahom 14, 28, 30, 90 alebo 100 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**België/Belgique/Belgien/
Luxembourg/Luxemburg**
Zambon N.V./S.A.
Tél/Tel: + 32 2 777 02 00

France
Zambon France S.A.
Tél: + 33 (0)1 58 04 41 41

**България/ Eesti/
HÍreland/Ísland/Κύπρος/Latvija/ Malta/Polska/
România**
Zambon S.p.A.
Тел./Tel/Τηλ/ 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

Česká republika

Desitin Pharma spol. s r.o.

Tel: + 420 222 245 375

Ελλάδα

Innovis Pharma A.E.B.E.

ηλ: + 30 216 200 5600

Magyarország

Richter Gedeon Nyrt.

el.: +36 1 505 7032

Hrvatska/Slovenija

SALUS, Veletrgovina, d.o.o.

Tel: + 386 1 5899 100

Slovenská republika

Desitin Pharma s.r.o.

Tel: + 421 2 5556 3810

Lietuva

UAB „Norameda“

el: + 370 5 2306499

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:

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