

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Xadago 50 mg filmsko obložene tablete

Xadago 100 filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Xadago 50 mg filmsko obložene tablet

Ena filmsko obložena tableta vsebuje safinamid metansulfonat v količini, ki ustreza 50 mg safinamida.

Xadago 100 filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje safinamid metansulfonat v količini, ki ustreza 100 mg safinamida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta (tableta)

Xadago 50 mg filmsko obložene tablete

Oranžna do bakrena, okrogla, bikonkavna filmsko obložena tableta premera 7 mm s kovinskim sijajem in vtisnjeno jakostjo „50” na eni strani tablete.

Xadago 100 filmsko obložene tablete

Oranžna do bakrena, okrogla, bikonkavna filmsko obložena tableta premera 9 mm s kovinskim sijajem in vtisnjeno jakostjo „100” na eni strani tablete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Xadago se uporablja za zdravljenje odraslih bolnikov z idiopatsko parkinsonovo boleznijo kot dodatek k stabilnemu odmerku levodope (L-dopa) v monoterapiji ali v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje parkinsonove bolezni pri bolnikih s fluktuacijami v srednjem do poznem stadiju.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravljenje s safinamidom je treba začeti z odmerkom 50 mg na dan. Ta dnevni odmerek je mogoče povečati na 100 mg/dan na podlagi posameznikovih kliničnih potreb.

Če bolnik izpusti odmerek, naj naslednji odmerek zdravila vzame naslednji dan ob običajnem času.

Starejši

Pri starejših bolnikih odmerka zdravila ni treba spreminjati.

Izkušnje z uporabo safinamida pri bolnikih, starejših od 75 let, so omejene.

Okvara jeter

Uporaba safinamida je kontraindicirana pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.3). Prilagajanje odmerkov zdravila pri bolnikih z blago jetrno okvaro ni potrebno. Za bolnike z zmerno jetrno okvaro je priporočen nižji odmerek 50 mg/dan. Če zmerna jetrna okvara pri bolnikih napreduje v hudo, je treba zdravljenje s safinamidom prekiniti (glejte poglavje 4.4).

Okvara ledvic

Spreminjanje odmerka zdravila pri bolnikih z okvaro ledvic ni potrebno.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost safinamida pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili ugotovljeni. Podatki niso na voljo.

Način uporabe

Za peroralno uporabo

Safinamid je treba zaužiti z vodo.
Safinamid se lahko jemlje s hrano ali brez.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sočasno zdravljenje z drugimi zaviralci monoaminooksidaze (MAO) (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Sočasno zdravljenje s petidinom (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Uporaba zdravila pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (glejte poglavje 4.2).

Uporaba pri bolnikih z albinizmom, bolnikih z degeneracijo mrežnice, uveitisom, dedno retinopatijo ali hudo napredovalo diabetično retinopatijo (glejte poglavji 4.4 in 5.3).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošna opozorila

Safinamid je na splošno mogoče uporabljati s selektivnimi zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI) v najmanjšem učinkovitem odmerku, pri čemer je treba biti pozoren na simptome serotoninergičnega sindroma. Zlasti se je treba izogibati sočasni uporabi safinamida in fluoksetina ali fluvoksamina, če pa je sočasno zdravljenje potrebno, je treba ta zdravila uporabljati v nizkih odmerkih (glejte poglavje 4.5). Pred začetkom zdravljenja s safinamidom je treba razmisliti o obdobju izpiranja, ki ustreza petim razpolovnim časom predhodno uporabljenega SSRI.

Med prekinitvijo zdravljenja s safinamidom in začetkom zdravljenja z zaviralci MAO ali petidinom mora preteči vsaj sedem dni (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Če je safinamid uporabljen sočasno z zdravili, ki so substrati BCRP, prosimo upoštevajte Povzetek glavnih značilnosti zdravila tistega določenega to zdravila.

Okvara jeter

Ob začetku zdravljenja s safinamidom pri bolnikih z zmerno okvaro jeter je potrebna previdnost. Če zmerena jetrna okvara pri bolnikih napreduje v hudo, je treba zdravljenje s safinamidom prekiniti (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 5.2).

Potencial za degeneracijo mrežnice pri bolnikih z boleznijo mrežnice v anamnezi

Safinamida se ne sme dajati bolnikom z oftalmološkimi stanji v anamnezi, ki bi lahko zanje predstavljala povečano tveganje za morebiten pojav učinkov na mrežnico (npr. bolniki z dednimi boleznimi mrežnice v družinski anamnezi ali bolniki z uveitisom v anamnezi), glejte poglavji 4.3 in 5.3.

Motnje nadzora impulzov (Impulse control disorders, ICD)

Motnje nadzora impulzov se lahko pojavijo pri bolnikih, ki prejemajo dopaminske agoniste in/ali dopaminergična zdravila. O primerih motenj nadzora impulzov poročajo tudi v povezavi z drugimi zaviralci MAO. Pri zdravljenju s safinamidom zvišanja pojavnosti motnje nadzora impulzov niso opazili.

Bolnikom in negovalcem je treba povedati, da se lahko pri bolnikih, ki se zdravijo z zaviralci MAO, pojavijo vedenjski simptomi ICD, vključno s kompulzijami, obsesivnimi mislimi, patološkim hazardiranjem, povečanim libidom, hiperseksualnostjo, impulzivnim vedenjem in kompulzivnim trošenjem denarja ali nakupovanjem.

Dopaminergični neželeni učinki

Safinamid, ki je uporabljen kot dodatek k levodopi, lahko potencira neželene učinke levodope in poslabša predobstoječo diskinezijo, zaradi česar je potrebno zmanjšanje odmerka levodope. Tega učinka niso opazili pri uporabi safinamida kot dodatka dopaminskim agonistom pri bolnikih s parkinsonovo boleznijo v zgodnjem stadiju.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakodinamične interakcije med zdravili *in vivo* in *in vitro*

Zaviralci MAO in petidin

Safinamida se ne sme dajati sočasno z drugimi zaviralci MAO (vključno z moklobemidom) zaradi možnosti tveganja neselektivnega zaviranja monoaminoooksidaze, ki lahko povzroči hipertenzivno krizo (glejte poglavje 4.3).

Ob sočasni uporabi petidina in zaviralcev MAO so poročali o resnih neželenih učinkih. Ker gre morda za razredni učinek, je sočasno dajanje safinamida in petidina kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Poročali so o medsebojni interakciji zdravil pri sočasni uporabi zaviralcev MAO in simpatikomimetičnih zdravil. Zaradi zaviralne aktivnosti safinamida na MAO je pri sočasni uporabi safinamida in simpatikomimetičnih zdravil, ki so npr. prisotni v nazalnih in peroralnih dekongestivih ali zdravilih proti prehladu, ki vsebujejo efedrin ali psevdoefedrin, potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Dekstrometorfan

Pri sočasni uporabi dekstrometorfana in neselektivnih zaviralcev MAO so poročali o medsebojni interakciji zdravil. Zaradi zaviralne aktivnosti safinamida na MAO sočasna uporaba safinamida in dekstrometorfana ni priporočljiva, če pa je sočasno zdravljenje potrebno, ga je treba izvajati previdno (glejte poglavje 4.4).

Antidepresivi

Izogibati se je treba sočasni uporabi safinamida in fluoksetina ali fluvoksamina (glejte poglavje 4.4). Ta previdnostni ukrep je povezan s pojavom resnih neželenih reakcij (npr. serotonininskega sindroma), do katerih je prihajalo, čeprav redko, pri uporabi SSRI in dekstrometorfana skupaj z zaviralci MAO. Če je sočasna uporaba potrebna, je treba ta zdravila uporabljati v najnižjem učinkovitem odmerku. Pred začetkom zdravljenja s safinamidom je treba razmisliti o obdobju izpiranja, ki ustreza petim razpolovnim časom predhodno uporabljenega selektivnega zaviralca ponovnega privzema serotonina.

O resnih neželenih učinkih poročali ob sočasni uporabi selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina (SSRI), zaviralcev ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI), tricikličnih/tetracikličnih antidepresivov in zaviralcev MAO (glejte poglavje 4.4). Z vidika selektivne in reverzibilne zaviralne aktivnosti safinamida na MAO-B se antidepresive sme uporabljati, a v najnižjih potrebnih odmerkih.

Farmakokinetične interakcije med zdravili *in vivo* in *in vitro*

Safinamid lahko prehodno inhibira BCRP *in vitro*. V študijah medsebojnega delovanja zdravili, opravljenih z rosuvastatinom, so pri ljudeh opazili šibko medsebojno delovanje (vrednost AUC je narasla med 1,25- in 2,0-krat), v študijah z diklofenakom pa niso opazili pomembnih medsebojnih delovanj.

Ob uporabi safinamida z zdravili, ki so substrati BCRP (npr. rosuvastatin, pitavastatin, pravastatin, ciprofloksacin, metotreksat, topotekan, diklofenak ali gliburid), je priporočljivo spremljati bolnike in se sklicevati na Povzetek glavnih značilnosti zdravila za ta zdravila, se ugotovi, ali je potrebna prilagoditev odmerka.

Safinamid se skoraj v celoti izloča s presnovo, večinoma prek visokozmogljivih amidaz, ki pa še niso bile opredeljene. Safinamid se izloči pretežno z urinom. V človeških jetrnih mikrosomih (*human liver microsomes*, HLM) se N-dealkilacija najverjetneje katalizira z encimi CYP3A4, saj je ketokonazol očistek safinamida v mikrosomih v človeških jetrnih mikrosomih zavrl za 90 %.

Safinamid zavira OCT1 *in vitro* v klinično pomembnih koncentracijah v portalni veni. Zato je potrebna previdnost ob sočasnem jemanju safinamida z zdravili, ki so substrati za OCT1 in imajo T_{max} podoben kot safinamid (2 uri) (npr. metformin, aciklovir, ganciklovir), saj se lahko posledično poveča izpostavljenost tem substratom.

Presnovek NW-1153 je substrat za OAT3 v klinično pomembnih koncentracijah.

Zdravila, ki so inhibitorji OAT3 in jih dajemo sočasno s safinamidom, lahko zmanjšajo npr. očistek NW-1153 in lahko na ta način povečajo sistemske izpostavljenosti. Sistemska izpostavljenost NW-1153 je nizka (1/10 parenteralnega safinamida). To potencialno povečanje najverjetneje nima klinične pomembnosti, saj se NW-1153, prvi produkt v presnovni poti, nadalje transformira v sekundarne in terciarne presnovke.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Safinamida se ne sme dajati ženskam v rodni dobi, če ne uporabljajo zanesljive kontracepcije.

Nosečnost

Podatkov o uporabi safinamida pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Zdravila Xadago ne uporabljajte pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Dojenje

Razpoložljivi farmakodinamični/toksikološki podatki pri živalih kažejo na izločanje safinamida v mleko (za podrobnosti glejte poglavje 5.3).

Tveganja za dojenega otroka ne moremo izključiti. Zdravila Xadago se med dojenjem ne sme uporabljati.

Plodnost

Študije na živalih nakazujejo, da je zdravljenje s safinamidom povezano z neželenimi reakcijami na sposobnost razmnoževanja pri podganjih samicah in na kakovost sperme. Na plodnost podganjih samcev to ne vpliva (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Med zdravljenjem s safinamidom se lahko pojavita zaspanost in omotica, zato je treba bolnike opozoriti na previdnost pri upravljanju z nevarnimi stroji, vključno z motornimi vozili, dokler ne bodo prepričani, da safinamid nanje nima neželenih učinkov.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Pri bolnikih, zdravljenih s safinamidom, so ob uporabi zdravila v kombinaciji z L-dopo v monoterapiji ali v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje parkinsonove bolezni najpogostejše poročali o diskineziji.

Znano je, da se resni neželeni učinki pojavljajo ob sočasni uporabi SSRI, SNRI, tricikličnih/tetracikličnih antidepresivov in zaviralcev MAO, in sicer hipertenzivna kriza (visok krvni tlak, kolaps), nevroleptični maligni sindrom (zmedenost, znojenje, mišična rigidnost, hipertermija, zvišanje CPK), serotoniniski sindrom (zmedenost, hipertenzija, mišična okorelost, halucinacije) in hipotenzija. O interakciji med zdravili so poročali tudi pri sočasni uporabi zaviralcev MAO in simpatomimetikov.

Motnje nadzora impulzov; pri bolnikih, ki se zdravijo z dopaminskimi agonisti in/ali drugimi dopaminergičnimi zdravili se lahko pojavi patološko hazardiranje, povečan libido, hiperseksualnost, kompulzivno trošenje denarja ali nakupovanje, prenašanje in kompulzivno užiranje.

Seznam neželenih reakcij v preglednici

V spodnji preglednici so navedene vse neželene reakcije v kliničnih preskušanjih, v katerih so neželene učinke opredelili kot povezane z zdravilom.

Neželeni učinki so navedeni glede na pogostnost ob upoštevanju naslednjega dogovora: zelo pogosti (> 1/10), pogosti (> 1/100 do < 1/10); občasni (> 1/1.000 do < 1/100), redki (> 1/10.000 do < 1/1.000), zelo redki (< 1/10.000) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki
Infekcijske in parazitske bolezni			okužba sečil	bronhopnevmonija, furunkel, nazofaringitis, pioderma, rinitis, okužba zoba, virusna okužba
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)			karcinom bazalnih celic	fibroepitelialni polip, melanocitni nevusi, seboreična keratoza, kožni papilom
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			anemija, levkopenija, nepravilnosti rdečih krvničk	eozinofilija, limfopenija
Presnovne in prehranske motnje			zmanjšan apetit, hipertrigliceridemija, povečan apetit, hiperholesterolemija, hiperglikemija	kaheksija, hiperkaliemija
Psihiatrične motnje		nespečnost	halucinacije, depresija, nenormalne sanje, anksioznost, stanje zmedenosti, čustvena labilnost, povečan libido, psihotične motnje, nemir, motnje spanja	kompulzije, delirij, dezorientiranost, iluzija, impulzivno vedenje, izguba libida, obsesivne misli, paranoja, prezgodnja ejakulacija, napadi spanca, socialna fobija, razmišljanje o samomoru
Bolezni živčevja		diskinezija, somnolenca, omotica, glavobol, parkinsonova bolezen	parestezija, motnje ravnotežja, hipoestezija, distonija, neprijeten občutek v glavi, disartrija, sinkopa, kognitivna motnja	nenormalna koordinacija, motnje pozornosti, disgevizija, hiporefleksija, radikularna bolečina, sindrom nemirnih nog, sedacija
Očesne bolezni		katarakta	zamegljen vid, skotom, diplopija, fotofobija, obolenje mrežnice, konjunktivitis, glavkom	ambliopija, kromatopsija, diabetična retinopatija, eritropsija, očesna krvavitev, bolečina v očesu, edem očesne veke, hipermetropija, keratitis, povečano solzenje, nočna slepota, papiloedem,

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki
				presbiopija, strabizem
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			vertoglavica	
Srčne bolezni			palpitacije, tahikardija, sinusna bradikardija, aritmija	miokardni infarkt
Žilne bolezni		ortostatska hipotenzija	hipertenzija, hipotenzija, krčne žile	spazem arterije, arterioskleroza, hipertenzivna kriza
Bolezni dihal, prsne koše in mediastinalnega prostora			kašelj, dispneja, rinoreja	bronhospazem, disfonija, orofaringealna bolečina, orofaringealni spazem
Bolezni prebavil		navzea	zaprtje, dispepsija, bruhanje, suha usta, diareja, bolečina v trebuhu, gastritis, flatulenca, abdominalna distenzija, povečano izločanje sline, gastroezofagealna refluksna bolezen, aftozni stomatitis	peptična razjeda, siljenje na bruhanje, krvavitev v zgornjih prebavilih
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				hiperbilirubinemija
Bolezni kože in podkožja			hiperhidroza, generalizirani pruritus, preobčutljivostne reakcije na svetlobo, eritem	alopecija, mehurji, kontaktni dermatitis, dermatoma, ekhimoza, lihenoidna keratoza, nočno potenje, boleča koža, motnje pigmentiranosti, psoriaza, seboreični dermatitis
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			bolečina v hrbtu, artralgiya, mišični krči, mišična rigidnost, bolečine v udih, šibkost mišic, občutek teže	ankilozni spondilitis, bolečina v ledvenem predelu, otekanje sklepov, mišično-skeletna bolečina, mialgija, bolečina v vratu, osteoartritis, sinovijska cista
Bolezni sečil			nikturija, disurija,	nuja po uriniranju, poliurija, piurija, težave z začetkom mokrenja

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki
Motnje reprodukcije in dojk			erektilna disfunkcija	benigna hiperplazija prostate, motnje dojk, bolečina v dojkah
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			utrujenost, astenija, motnje hoje, periferni edem, bolečina, občutek vročine	zmanjšan učinek zdravila, neprenašanje zdravila, občutek mraza, slabo počutje, pireksija, kseroza
Preiskave			zmanjšana telesna masa, povečana telesna masa, povečana vrednost kreatin fosfokinaze v krvi, povečana vrednost trigliceridov v krvi, povečana vrednost glukoze v krvi, povečana vrednost sečnine v krvi, povečana vrednost alkalne fosfataze v krvi, povečana vrednost bikarbonata v krvi, povečana vrednost kreatinina v krvi, podaljšan interval QT na elektrokardiogramu, nenormalni rezultati testov delovanja jeter, nenormalni rezultati analiz urina, povišan krvni tlak, znižan krvni tlak, nenormalni rezultati oftalmoloških diagnostičnih postopkov	zmanjšana vrednost kalcija v krvi, zmanjšana vrednost kalija v krvi, zmanjšana vrednost holesterola v krvi, zvišana telesna temperatura, šum na srcu, nenormalni rezultati stresnega testa srca, zmanjšan hematokrit, zmanjšan hemoglobin, zmanjšano internacionalno normalizirano razmerje, zmanjšano število limfocitov, zmanjšano število trombocitov, povečana količina lipoproteinov zelo nizke gostote
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih		padec	fraktura stopala	kontuzija, maščobna embolija, poškodba glave, poškodba ust, poškodba okostja
Socialne okoliščine				hazardiranje

Opis izbranih neželenih učinkov

Diskinezija se je pojavljala v zgodnjem obdobju zdravljenja in je bila ocenjena kot »huda«, ter je pri le redkih bolnikih (pribl. 1,5 %) povzročila prekinitev zdravljenja, pri nobenem bolniku pa zaradi nje ni bilo potrebno zmanjšanje odmerka.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri enem bolniku, za katerega so domnevali, da je en mesec užival večji odmerek od predpisanega 100 mg/dan, so poročali o naslednjih simptomih: zmedenost, zaspanost, pozabljivost in razširjene zenice. Ti simptomi so ob prenehanju jemanja zdravila izginili brez posledic.

Pričakovani vzorec dogodkov ali simptomov po namernem ali nenamernem prevelikem odmerjanju safinamida je povezan z njegovim farmakodinamičnim profilom: zaviranje MAO-B z zaviranjem Na⁺ kanalčkov, ki je odvisno od aktivnosti. Simptomi prekomernega zaviranja MAO-B (porast ravni dopamina) lahko vključujejo hipertenzijo, posturalno hipotenzijo, halucinacije, agitacijo, navzeo, bruhanje in diskinezijo.

Ni znanega antidota za safinamid ali specifičnega zdravljenja za preveliko odmerjanje safinamida. Če pride do pomembnega prevelikega odmerjanja, je treba zdravljenje s safinamidom prekiniti in začeti podporno zdravljenje, kot je klinično indicirano.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antiparkinsoniká, Inhibitory monoaminoxidázy typu B, oznaka ATC: N04BD03.

Mehanizem delovanja

Safinamid deluje prek dopaminergičnega in nedopaminergičnega mehanizma delovanja. Safinamid je visoko selektiven in reverzibilen zaviralec MAO-B, ki povzroča zvišanje zunajceličnih ravni dopamina v striatumu. Safinamid je povezan z od stanja odvisnim zaviranjem napetostno odvisnih natrijevih (Na⁺) kanalčkov na način in modulacijo stimuliranega sproščanja glutamata. V kakšnem obsegu nedopaminergični učinki prispevajo k celokupnemu učinku, ni bilo ugotovljeno.

Farmakodinamični učinki

Populacijski farmakokinetični (PK) modeli, ki so jih razvili na podlagi študij pri bolnikih s parkinsonovo boleznijo, kažejo, da farmakokinetični in farmakodinamični učinki safinamida niso odvisni od starosti, spola, telesne mase, delovanja ledvic in izpostavljenosti levodopi, kar nakazuje, da prilagajanje odmerkov na podlagi teh spremenljivk ne bo potrebno.

Združene analize podatkov o neželenih učinkih iz s placebom nadzorovanih študij pri bolnikih s parkinsonovo boleznijo kažejo, da sočasno dajanje safinamida skupaj s široko kategorijo pogosto uporabljenih zdravil v tej populaciji bolnikov (antihipertenzivna zdravila, zdravila za zniževanje holesterola iz skupine antagonistov adrenergičnih receptorjev beta, nesteroidna protivnetna zdravila, antidepresivi itd.) ni bilo povezano s povečanim tveganjem za neželene učinke. Študije niso bile stratificirane za sočasno uporabo zdravil, prav tako niso bile opravljene nobene randomizirane študije medsebojnega delovanja za ta zdravila.

Klinična učinkovitost

Študije pri bolnikih s parkinsonovo boleznijo v srednjem do poznem stadiju

Učinkovitost safinamida kot dodatnega zdravljenja pri bolnikih s parkinsonovo boleznijo v srednjem do poznem stadiju (LSPD) z motoričnimi fluktuacijami, ki trenutno prejemajo L-dopo v monoterapiji ali v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje parkinsonove bolezni, je bila ocenjena v dveh dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah: študiji SETTLE (študija 27919; 50–100 mg/dan; 24 tednov) in študiji 016/018 (50 in 100 mg/dan; 2-letna dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija).

Parameter primarne učinkovitosti je bila sprememba od izhodišča do končne točke v trajanju obdobja brez težav z gibanjem (»vklop«), brez moteče diskinezije.

Sekundarni parametri učinkovitosti so vključevali obdobje brez težav z gibanjem, UPDRS II in III (Unified Parkinson's Disease Rating Scale; Združena ocenjevalna lestvica Parkinsonove bolezni – rubriki II in III) ter CGI-C (Clinical Global Impression of Change; Celostni klinični odziv).

Kot je povzeto v spodnji preglednici, rezultati študij SETTLE in 016/018 v primerjavi s placebom pri ciljnih odmerkih 50 in 100 mg/dan za primarne in izbrane sekundarne spremenljivke učinkovitosti pomembno boljši pri safinamidu. Učinek obdobja brez težav z gibanjem se je v primerjavi s placebom ohranil do konca 24-mesečnega obdobja dvojno slepega zdravljenja za obe skupini s safinamidom.

Študija	016 (24 tednov)			016/018 (2 leti)			27919 (SETTLE) (24 tednov)	
Odmerek (mg/dan) (a)	placebo	safinamid		placebo	Safinamid		placebo	safinamid
		50	100		50	100		50-100 (d)
Randomizirano	222	223	224	222	223	224	275	274
Starost (leta) (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)
Trajanje obolelosti s parkinsonovo bolezni (leta) (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)
Obdobje »vklopa« brez moteče diskinezije (ure) (c)								
Izhodišče (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)
Sprememba 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)
Razlika LS v primerjavi s placebom		0,5	0,7		0,6	0,7		0,9
95 % IZ		[0,1, 0,9]	[0,3, 1,0]		[0,1, 1,0]	[0,2, 1,1]		[0,6, 1,2]
p-vrednost		0,0054	0,0002		0,0110	0,0028		<0,0001
Obdobje težav z gibanjem (»izklop«) (ure) (c)								
Izhodišče (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)
Sprememba 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)
Razlika LS v primerjavi s placebom		-0,6	-0,7		-0,5	-0,6		-1,0
95 % IZ		[-0,9, -0,3]	[-1,0, -0,4]		[-0,8, -0,2]	[-0,9, -0,3]		[-1,3, -0,7]
p-vrednost		0,0002	<0,0001		0,0028	0,0003		<0,0001
UPDRS III (c)								
Izhodišče (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)
Sprememba 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)
Razlika LS v primerjavi s placebom		-1,6	-2,3		-1,2	-2,1		-0,9
95 % IZ		[-3,0, -0,2]	[-3,7, -0,9]		[-2,6, 0,2]	[-3,5, -0,6]		[-1,8, 0,0]

Študija	016 (24 tednov)			016/018 (2 leti)			27919 (SETTLE) (24 tednov)	
Odmerek (mg/dan) (a)	placebo	safinamid		placebo	Safinamid		placebo	safinamid 50-100 (d)
		50	100		50	100		
p-vrednost		0,0207	0,0010		0,0939	0,0047		0,0514
UPDRS II (c)								
Izhodišče (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)
Sprememba 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)
Razlika LS v primerjavi s placebom		-0,7	-1,1		-0,6	-1,1		-0,4
95 % IZ		[-1,3, - 0,0]	[-1,7, - 0,5]		[-1,3, - 0,0]	[-1,8, - 0,4]		[-0,9, 0,0]
p-vrednost		0,0367	0,0007		0,0676	0,0010		0,0564
Analize odziva (post-hoc) (e) n (%)								
Zvečanje obdobja brez težav z gibanjem ≥ 60 minut	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-vrednost		0,0233	0,0122		0,0308	0,1481		0,0013
≥ 60- minutnozvečan- je obdobja brez težav z gibanjem in zmanjšanje obdobja s težavami z gibanjem in ≥ 30-odstotno izboljšanje lestvice 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-vrednost		0,0216	0,0061		0,0671	0,0827		0,0017
CGI-C: bolniki, pri katerih se je stanje močno ali zelo močno izboljšalo	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-vrednost (e)		0,0017	0,0002		0,0962	0,0575		< 0,0001
(a) Dnevni ciljni odmerek, (b) povprečje (SD), (c) populacija za analizo (mITT); model MMRM za spremembo od izhodiščne vrednosti do končne točke vključuje zdravljenje, regijo in obisk kot fiksne učinke ter izhodiščno vrednost kot sopspremenljivko; (d) ciljni odmerek 100 mg/dan; (e) populacija za analizo (mITT); podatki so predstavljeni kot številka (odstotek) bolnikov v vsaki skupini, ki ustreza definiciji bolnika, ki se odziva na zdravljenje; (f) test hi-kvadrat razmerja obetov v skupinah zdravljenja v primerjavi s placebom z uporabo modela logistične regresije, s fiksnimi učinki za zdravljenje in državo. SE (Standard Error) - standardna napaka, SD (Standard deviation) - standardni odklon, LSM (Least Square Mean) – povprečje, izračunano po metodi najmanjših kvadratov, LS Diff. Least Square Difference vs Placebo - razlika, izračunana po najmanjših kvadratov, v primerjavi s placebom populacija mITT : študija 016/018 - placebo (n = 212), safinamid 50 mg/dan (n = 217) in 100 mg/dan (n = 216) ter SETTLE - placebo (n = 270), safinamid 50-100 mg/dan (n = 273).								

Pediatrična populacija

Farmakodinamični učinki safinamida pri otrocih in mladostnikih niso bili ocenjeni.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Absorpcija safinamida je po enkratnem in večkratnem peroralnem odmerjanju hitra, saj doseže T_{max} v časovnem razponu 1,8-2,8 ure po odmerjanju na tešče. Absolutna biološka uporabnost je visoka (95 %), kar pomeni, da se safinamid po peroralnem dajanju skoraj v celoti absorbira in da je presnova prvega prehoda zanemarljiva. Zaradi svoje visoke absorpcije se safinamid uvršča med visoko permeabilne snovi.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve (V_{ss}) znaša približno 165 l, kar je 2,5-kratnik telesnega volumna in kaže na izdatno zunajžilno porazdelitev safinamida. Ugotovljeno je bilo, da je celotni očistek 4,6 l/h, zato se safinamid uvršča med snovi z nizkim očistkom.

Vezava safinamida na proteine v plazmi je 88–90 %.

Biotransformacija

Pri ljudeh se safinamid skoraj v celoti izloči s presnovo (z urinom se je v nespremenjeni obliki izločilo < 10 % safinamida), ki jo pretežno posredujejo še neopredeljene visokozmogljive amidaze. *In vitro* eksperimenti so pokazali, da je inhibicija amidaz v človeških hepatocitih povzročila popolno supresijo tvorjenja NW-1153. Amidaze, ki so prisotne v krvi, plazmi, serumu, simuliranem želodčnem soku in simuliranem črevesnem soku, in človeške karboksilesteraze hCE-1 in hCE-2 niso odgovorne za biotransformacijo safinamida v NW-1153. Amidaza FAAH je katalizirala tvorjenje NW-1153 le v majhni meri. Zato so v konverzijo v NW-1153 najverjetneje vključene druge amidaze. Presnova safinamida ni odvisna od encimov, ki temeljijo na citokromu P450 (CYP).

Obrazložitev strukture presnovkov je razkrila tri presnovne poti safinamida. Glavna pot vključuje hidrolitsko oksidacijo amidnega dela molekule, kar ustvari primarni presnovek „safinamidno kislino“ (NW-1153). Druga pot vključuje oksidativno cepitev eterske vezi, ki tvori „*O*-debenziliran safinamid“ (NW-1199). Končno se tvori „*N*-dealkilirana kislina“ (NW-1689) z oksidativno cepitvijo aminske vezi bodisi safinamida (v manjšem deležu) ali primarnega presnovka safinamidne kisline (NW-1153) (v večjem deležu). „*N*-dealkilirana kislina“ (NW-1689) se prek konjugacije z glukuronsko kislino pretvori v njen acil-glukuronid. Noben od teh presnovkov ni farmakološko aktiven.

Safinamid ne kaže, da bi bistveno induciral ali zaviral encime v klinično pomembnih sistemskih koncentracijah. *In vitro* študije presnove so pokazale, da ne prihaja do pomembne indukcije ali inhibicije citokroma P450, CYP2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 in 3A3/5 v koncentracijah, ki so relevantne (C_{max} prostega safinamida 0,4 μ M pri 100 mg/dan) za človeka. V namenskih študijah medsebojnega delovanja zdravil, ki so jih opravili s ketokonazolom, L-dopo ter substrati CYP1A2 in CYP3A4 (kofein in midazolam), niso opazili nobenih klinično pomembnih učinkov na farmakokinetiko safinamida ali L-dope, kofeina in midazolama.

Študija masnega ravnovesja je pokazala, da je plazemska vrednost $AUC_{0-24 \text{ ur}}$ nespremenjenega ^{14}C -safinamida znašala približno 30 % skupne radioaktivnosti vrednosti $AUC_{0-24 \text{ ur}}$, kar kaže na obsežno presnovo.

Prenašalci

Preliminarne *in vitro* študije so pokazale, da safinamid ni substrat za prenašalce OAT3, P-gp, BCRP, OAT1B1, OAT1B3, OATP1A2 ali OAT2P1. Presnovek NW-1153 ni substrat za OCT2 ali OAT1, je pa substrat za OAT3. To medsebojno delovanje ima potencial za zmanjšanje očistka NW-1153 in za povečanje izpostavljenosti le-temu; kljub temu pa je sistemska izpostavljenost NW-1153 nizka (1/10

parenteralnega safinamida) in ker se presnavlja v sekundarne in terciarne presnovke, najverjetneje nima nobene klinične pomembnosti.

Safinamid prehodno zavira BCRP v tankem črevesu (glejte poglavje 4.5). Pri koncentracijah 50 µM je safinamid zaviral OATP1A2 in OATP2P1. Relevantne plazemske koncentracije safinamida so bistveno nižje, zato klinično pomembno medsebojno delovanje s sočasno dajanimi substrati teh prenašalcev ni verjetno. NW-1153 ni zaviralec OCT2, MATE1 ali MATE2-K do koncentracij 5 µM.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika safinamida je linearna po enkratnem in večkratnih odmerkih. Opazili niso nobene odvisnosti od časa.

Izločanje

Pri safinamidu so dokazali skoraj popolno presnovno transformacijo (v urinu je bilo prisotnega < 10 % danega odmerka v nespremenjeni obliki). S snovjo povezana radioaktivnost se je večinoma izločila z urinom (76 %) in le v manjšem obsegu z blatom (1,5 %) po 192 urah. Končni razpolovni čas izločanja skupne radioaktivnosti je znašal približno 80 ur.

Razpolovni čas izločanja safinamida znaša 20-30 ur. Stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo v enem tednu.

Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter

Izpostavljenost safinamidu pri bolnikih z blago jetrno okvaro se je rahlo povečala (30 % AUC), medtem ko se je pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro izpostavljenost povečala za približno 80 % (glejte poglavje 4.2).

Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic

Zmerna ali huda ledvična okvara ni spremenila izpostavljenosti safinamidu v primerjavi z zdravimi preskušanci (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri glodavcih so opazili degeneracijo mrežnice po večkratnem odmerjanju safinamida, ki je povzročilo sistemsko izpostavljenost pod pričakovano sistemsko izpostavljenostjo bolnikov, ki prejemajo najvišji terapevtski odmerek. Pri opicah niso opazili degeneracije mrežnice kljub višji sistemski izpostavljenosti kot pri glodavcih ali pri bolnikih, ki so prejemali najvišji odmerek za človeka.

Dolgoročne študije na živalih so pokazale konvulzije (pri izpostavljenostih, ki ustrezajo 1,6- do 12,8-kratniku izpostavljenosti človeka pri klinični uporabi na podlagi plazemske vrednosti AUC). Pri izpostavljenostih, podobnim izpostavljenostim človeka, so opazili jetrno hipertrofijo in maščobne spremembe le v jetrih glodavcev. Fosfolipidozo so opazili zlasti v pljučih glodavcev (pri izpostavljenostih, podobnim izpostavljenostim človeka), in opic (pri izpostavljenosti, ki več kot 12-krat presega izpostavljenost človeka).

Safinamid ne izraža genotoksičnega potenciala v *in vivo* in v številnih *in vitro* sistemih, ki uporabljajo bakterije ali celice sesalcev.

Rezultati, pridobljeni v študijah karcinogenosti pri miših in podganah, ne kažejo na tumorogeni potencial, povezan s safinamidom, pri sistemskih izpostavljenostih, ki ustrezajo 2,3- do 4,0-kratniku pričakovane sistemske izpostavljenosti bolnikov, ki prejemajo najvišji terapevtski odmerek.

Študije plodnosti na podganjih samicah so pokazale zmanjšano število implantacij in rumenih teles pri izpostavljenostih, ki so več kot 3-krat presegle pričakovano izpostavljenost pri človeku. Pri

podganjih samcih so opazili nekoliko nenormalno morfologijo in zmanjšanje hitrosti spermijev, vendar brez učinka na plodnost, pri izpostavljenostih, ki so več kot 1,4-krat presegle pričakovano izpostavljenost pri človeku. Na plodnost podganjih samcev to ni vplivalo.

V študijah embriofetalnega razvoja pri podganah in kuncih je do malformacij prišlo pri izpostavljenostih safinamidu, ki so bile 2- in 3-krat višje od klinične izpostavljenosti pri človeku. Kombinacija safinamida z levodopo/karbidopo je povzročila aditivne učinke v študijah embriofetalnega razvoja z večjo pojavnostjo okvar na okostju plodu, kot so jih opazili pri vsakem od obeh posamičnih zdravljenj.

V študijah prenatalnega in postnatalnega razvoja podgan so pri ravneh odmerkov, podobnih ravnem pri pričakovani klinični izpostavljenosti, opazili smrtnost mladičev, odsotnost mleka v želodcu in neonatalno hepatotoksičnost. Toksični učinki na jetra in spremljajoči simptomi, kot so rumena/oranžna koža in lobanja pri mladičih, ki so bili med laktacijo izpostavljeni safinamidu, so predvsem posledica izpostavljenosti v maternici, medtem ko je imela izpostavljenost prek materinega mleka le manjši vpliv.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza
krospovidon tipa A
magnezijev stearat
silicijev dioksid (koloidni brezvodni)

Filmska obloga

hipromeloza
makrogol (6000)
titanov dioksid (E171)
rdeč železov oksid (E172)
sljuda (E555)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih omejitev.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz PVC-ja/PVDC-ja/aluminija, ki vsebujejo 14, 28, 30, 90 ali 100 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Xadago 50 mg filmsko obložene tablete

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 filmsko obložene tablete

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. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 24. februar 2015
Datum zadnjega podaljšanja: 19. september 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca biološke učinkovine

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 2
D-73614 Schorndorf
Nemčija

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sprostitve zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA – filmsko obložene tablete****1. IME ZDRAVILA**

Xadago 50 mg filmsko obložene tablete
safinamid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje safinamid metansulfonat v količini, ki ustreza 50 mg safinamida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

14 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
30 filmsko obloženih tablet
90 filmsko obloženih tablet
100 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

xadago 50 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Xadago 50 mg tablete
safinamid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Zambon S.p.A.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA – filmsko obložene tablete****1. IME ZDRAVILA**

Xadago 100 mg filmsko obložene tablete
safinamid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje safinamid metansulfonat v količini, ki ustreza 100 mg safinamida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

14 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
30 filmsko obloženih tablet
90 filmsko obloženih tablet
100 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

xadago 100 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Xadago 100 mg tablete
safinamid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Zambon S.p.A.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Xadago 50 mg filmsko obložene tablete
Xadago 100 mg filmsko obložene tablete
Safinamid

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Xadago in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Xadago
3. Kako jemati zdravilo Xadago
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Xadago
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Xadago in za kaj ga uporabljamo

Xadago je zdravilo, ki vsebuje učinkovino safinamid. Ta deluje tako, da zviša raven snovi, imenovane dopamin, v možganih, ki sodeluje pri nadziranju gibov, in je v možganih bolnikov s parkinsonovo boleznijo prisotna v nižjih ravneh. Zdravilo Xadago se uporablja za zdravljenje parkinsonove bolezni pri odraslih.

Pri bolnikih v srednjem do poznem stadiju bolezni, pri katerih prihaja do nenadnih sprememb iz stanja »vklopa«, ko je njihovo gibanje normalno, v stanje »izklopa«, ko imajo pri gibanju težave, je zdravilo Xadago dodano stabilnemu odmerku zdravila, imenovanega levodopa, samega ali v kombinaciji z drugimi zdravili za parkinsonovo bolezen.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Xadago

Ne jemljite zdravila Xadago

- če ste alergični na safinamid ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če jemljete katero od naslednjih zdravil:
 - zaviralci monoaminoooksidaze (zaviralci MAO), kot so npr. selegilin, rasagilin, moklobemid, fenelzin, izokarboksazid, tranilcipromin (npr. za zdravljenje parkinsonove bolezni ali depresije oz. uporabljeni za zdravljenje katere koli druge bolezni);
 - petidin (močno protibolečinsko zdravilo).Ko zaključite zdravljenje z zdravilom Xadago, morate počakati vsaj 7 dni, preden začnete zdravljenje z zaviralci MAO ali petidinom.
- če so vam povedali, da imate močno oslajeno delovanje jeter
- če imate očesno bolezen, zaradi katere bi lahko pri vas obstajalo povečano tveganje za morebitne poškodbe mrežnice (na svetlobo občutljiv sloj v ozadju očesa), npr. če imate albinizem (pomanjkanje barvila v koži in očeh), degeneracijo mrežnice (izguba celic v na svetlobo občutljivem sloju v ozadju očesa) ali uveitis (vnetje srednjega sloja očesa), dedno retinopatijo (dedna motnja vida) ali hudo progresivno diabetično retinopatijo (napredujoče slabšanje vida zaradi sladkorne bolezni).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Xadago se posvetujte z zdravnikom:

- če imate težave z jetri;
- bolnikom in negovalcem je treba povedati, da se lahko pri bolnikih, ki se zdravijo z drugimi zdravili za zdravljenje parkinsonove bolezni, pojavijo določene oblike kompulzivnega vedenja, vključno s kompulzijami, obsesivnimi mislimi, patološkim hazardiranjem, povečanim libidom, hiperseksualnostjo, impulzivnim vedenjem in kompulzivnim trošenjem denarja ali nakupovanjem;
- pri sočasni uporabi zdravila Xadago in levodope se lahko pojavijo nenadzorovani sunkoviti gibi ali pa se ti poslabšajo;

Otroci in mladostniki

Jemanje zdravila Xadago ni priporočeno pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, saj pri tej populaciji ni zadostnih podatkov o varnosti in učinkovitosti zdravila.

Druga zdravila in zdravilo Xadago

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Posvetujte se z zdravnikom, preden začnete jemati katero koli od naslednjih zdravil skupaj z zdravilom Xadago:

- zdravila proti prehladu in kašlju, ki vsebujejo dekstrometorfan, efedrin ali psevdoefedrin
- zdravila, imenovana selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI), ki jih običajno uporabljamo za zdravljenje anksioznih motenj in nekaterih motenj osebnosti (npr. fluoksetin ali fluvoksamin)
- zdravila, imenovana zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI), ki jih uporabljamo za zdravljenje večje depresije in drugih motenj razpoloženja, npr. venlanfaksin
- zdravila za povišan holesterol, kot so rosuvastatin, pitavastatin, pravastatin
- fluorokinolonski antibiotik, kot je ciprofloksacin
- zdravila, ki vplivajo na imunski sistem, kot je metotreksat
- zdravila za zdravljenje metastatskega raka, kot je topotekan
- zdravila za zdravljenje bolečine in vnetja, kot je diklofenak
- zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2, kot sta gliburid, metformin
- zdravila za zdravljenje okužbe z virusom, kot sta aciklovir, ganciklovir

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Nosečnost

Zdravila Xadago se ne uporabljate pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Dojenje

Velika verjetnost je, da se zdravilo Xadago izloča v materino mleko. Zdravilo Xadago se med dojenjem ne sme uporabljati.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Med zdravljenjem s safinamidom se lahko pojavita zaspanost in omotica. Pri upravljanju z nevarnimi stroji ali vožnji morate biti previdni, dokler ne boste prepričani, da zdravilo Xadago na vas nima nobenega učinka.

Pred upravljanjem vozil ali strojev se posvetujte z zdravnikom.

3. Kako jemati zdravilo Xadago

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Priporočeni začetni odmerek zdravila Xadago je ena 50-miligramska tableta, ki se lahko poveča na eno 100-miligramsko tableto. Tableto zaužijte enkrat na dan z vodo, najbolje zjutraj. Zdravilo Xadago se lahko jemlje s hrano ali brez.

Če imate zmerno poslabšano delovanje jeter, ne smete vzeti več kot 50 mg na dan; vaš zdravnik vam bo povedal, če to velja za vas.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Xadago, kot bi smeli

Če ste vzeli preveč tablet zdravila Xadago, se lahko pri vas pojavi povečan krvni tlak, anksioznost, zmedenost, pozabljenost, zaspanost, vrtoglavica, občutek siljenja na bruhanje, bruhanje, razširjene zenice ali nehoteni sunkoviti gibi. Nemudoma se obrnite na svojega zdravnika in vzemite embalažo zdravila Xadago s seboj.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Xadago

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Izpustite zamujeni odmerek in naslednji odmerek vzemite ob običajnem času, kot ga sicer jemljete.

Če ste prenehali jemati zdravilo Xadago

Zdravila Xadago ne prenehajte jemati, ne da bi se pred tem pogovorili z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Takoj se posvetujte z zdravnikom v primeru hipertenzivne krize (zelo visok krvni tlak, kolaps), nevroleptičnega malignega sindroma (zmedenost, potenje, mišična rigidnost, hipertermija, zvišanje ravni encima kreatin kinaze v krvi), serotoninškega sindroma (zmedenost, hipertenzija, okorelost mišic, halucinacije) in hipotenzije.

Pri bolnikih s parkinsonovo boleznijo v srednjem do poznem stadiju (bolniki, ki so jemali safinamid kot dodatek levodopi sami ali v kombinaciji z drugimi zdravili za parkinsonovo bolezen), so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Pogosti (pojavijo se lahko pri do 1 od 10 bolnikov): nespečnost, težave pri izvajanju prostovoljnih gibov, občutek zaspanosti, omotica, glavobol, poslabšanje parkinsonove bolezni, zamotnitev očesne leče, upad krvnega tlaka ob vstajanju v pokončen položaj, navzea, padci.

Občasni (pojavijo se lahko pri do 1 od 100 bolnikov): okužba sečil, kožni rak, nizka raven železa v vaši krvi, nizko število belih krvničk, nenormalne rdeče krvničke, zmanjšan apetit, visoka raven maščob v krvi, povečan apetit, visok krvni sladkor, bolnik vidi stvari, ki jih ni, občutek žalosti, nenormalne sanje, strah in zaskrbljenost, stanje zmedenosti, nihanja razpoloženja, povečano zanimanje za spolnost, nenormalno razmišljanje in dožemanje, nemir, motnje spanja, otopelost, nestabilnost, izguba občutka, dolgotrajno nenormalno krčenje mišic, neprijeten občutek v glavi, težave pri govoru, omedlevica, poslabšan spomin, zamegljen vid, slepa pega, dvojni vid, odpor do svetlobe, motnje v na svetlobo občutljivi plasti v ozadju očesa, pordelost oči, povišan tlak v očesu, občutek vrtečega prostora, občutek razbijanja srca, hiter srčni utrip, nereden srčni utrip, upočasnen srčni utrip, visok krvni tlak, nizek krvni tlak, nabrekli in vijugaste vene, kašelj, težave z dihanjem, izcedek iz nosu, zaprtje, zgaga, bruhanje, suha usta, diareja, bolečina v trebuhu, pekoč občutek v želodcu, vetrovi, občutek polnosti, slinjenje, razjede v ustih, potenje, srbečica, občutljivost na svetlobo, pordelost kože, bolečina v hrbtu, bolečina v sklepih, krči, okorelost, bolečina v nogah in rokah, šibkost mišic, občutek

teže, povečano mokrenje ponoči, bolečine ob uriniranju, težave s spolnostjo pri moških, utrujenost, občutek šibkosti, nestabilna hoja, otekanje stopal, bolečina, občutek vročine, izguba telesne mase, pridobivanje telesne mase, nenormalni rezultati krvnih preiskav, visoka raven maščob v krvi, povišan sladkor v krvi, nenormalen EKG, nenormalni rezultati testov delovanja jeter, nenormalni rezultati analiz urina, znižan krvni tlak, povišan krvni tlak, nenormalni rezultati očesnih preiskav, zlom stopala.

Redki (pojavi se lahko pri do 1 od 1000 bolnikov): pljučnica, okužba kože, boleče grlo, nosna alergija, okužba zob, virusna okužba, nerakava kožna sprememba/rašča, nenormalnosti belih krvničk, huda izguba telesne mase in šibkost, povišana raven kalija v krvi, nenadzorovane potrebe, motnje zavesti, dezorientacija, napačno dojetje podob, zmanjšano zanimanje za spolnost, misli, ki se jih ne morete znebiti, občutek, da vam nekdo želi škoditi, prezgodnja ejakulacija, nenadzorovana potreba po spanju, strah pred socialnimi situacijami, misli na samomor, nerodnost, hitra izguba pozornosti, izguba okusa, šibki/počasni refleksi, sevajoča bolečina v nogah, nenehna potreba po premikanju nog, občutek zaspanosti, očne nenormalnosti, progresivno slabšanje vida zaradi sladkorne bolezni, povečano solzenje, nočna slepota, škilavost, srčna kap, zategovanje/oženje krvnih žil, zelo visok krvni tlak, tiščanje v prsih, težave z govorom, težave pri požiranju/boleče požiranje, peptična razjeda, siljenje na bruhanje, krvavitev v želodcu, zlatenica, izpadanje las, mehur na koži, kožna alergija, kožna obolenja, podplutbe, luskasta koža, nočno potenje, boleča koža, sprememba barve kože, psoriaza, luščenje kože, vnetje hrbteničnih sklepov zaradi avtoimune bolezni, bolečina v bokih, otekanje sklepov, mišično-skeletna bolečina, mišična bolečina, bolečina v vratu, bolečina v sklepih, cista v sklepu, nenadzorovana nuja po uriniranju, povečano mokrenje, izločanje gnoja z urinom, težave z začetkom mokrenja, težave s prostato, bolečina v dojkah, zmanjšan učinek zdravila, neprenašanje zdravila, občutek mraza, slabo počutje, vročina, suhost kože, oči in ust, nenormalni rezultati preiskav krvi, šum na srcu, nenormalni rezultati preiskav srca, podplutbe/otekanje po poškodbi, zamašitev žile zaradi maščobe, poškodba glave, poškodba ust, poškodba okostja, hazardiranje.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Xadago

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake „EXP“.

Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Xadago

- Učinkovina je safinamid. Ena tableta vsebuje 50 mg ali 100 mg safinamida (v obliki metansulfonata).
- Druge sestavine zdravila so:
 - Jedro tablete: mikrokristalna celuloza, kros повідon tipa A, magnezijev stearat, koloidni brezvodni silicijev dioksid
 - Obloga tablete: hipromeloza, makrogol (6000), titanov dioksid (E171), rdeči železov oksid (E172), aluminijev kalijev silikat (E555).

Izgled zdravila Xadago in vsebina pakiranja

Xadago 50 mg so oranžne do bakrene barve, okrogle, bikonkavne filmsko obložene tablete premera 7 mm s kovinskim sijajem in vtisnjeno jakostjo „50“ na eni strani tablete.

Xadago 100 mg so oranžne do bakrene barve, okrogle, bikonkavne filmsko obložene tablete premera 9 mm s kovinskim sijajem in vtisnjeno jakostjo „100“ na eni strani tablete.

Xadago je na voljo v škatlah, ki vsebujejo 14, 28, 30, 90 ali 100 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**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

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

Ελλάδα

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

Magyarország

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne .

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.