

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## **1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Xadago 50 mg filmdragerade tabletter.  
Xadago 100 mg filmdragerade tabletter.

## **2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING**

Xadago 50 mg filmdragerade tabletter.

Varje filmdragerad tablett innehåller safinamidmetansulfonat motsvarande 50 mg safinamid.

Xadago 100 mg filmdragerade tabletter.

Varje filmdragerad tablett innehåller safinamidmetansulfonat motsvarande 100 mg safinamid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## **3. LÄKEMEDELFORM**

Filmdragerad tablett (tablett).

Xadago 50 mg filmdragerade tabletter.

Orange till kopparfärgad, rund, bikonkav, filmdragerad tablett med 7 mm diameter med metallglänsande yta och prägling med styrkan "50" på en sida av tabletten.

Xadago 100 mg filmdragerade tabletter.

Orange till kopparfärgad, rund, bikonkav, filmdragerad tablett med 9 mm diameter med metallglänsande yta och prägling med styrkan "100" på en sida av tabletten.

## **4. KLINISKA UPPGIFTER**

### **4.1 Terapeutiska indikationer**

Xadago är indicerat för behandling av vuxna patienter med idiopatisk Parkinsons sjukdom som tilläggsterapi till en stabil dos av levodopa (L-dopa) enbart eller i kombination med andra läkemedel mot Parkinsons sjukdom hos patienter i mellan- till sent stadium med symtomfluktuationer.

### **4.2 Dosering och administreringssätt**

#### Dosering

Behandlingen med safinamid bör inledas med en dos om 50 mg per dag. Denna dagliga dos kan ökas till 100 mg/dag baserat på individuellt kliniskt behov.

Vid missad dos ska följande dos tas på vanlig tidpunkt nästa dag.

### *Äldre*

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter.

Erfarenhet av användning hos patienter över 75 år är begränsad.

### *Nedsatt leverfunktion*

Safinamid är kontraindicerat för patienter med allvarlig nedsättning av leverfunktionen (se avsnitt 4.3). Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt nedsättning av leverfunktionen. Den lägre dosen på 50 mg/dag rekommenderas för patienter med måttlig nedsättning av leverfunktionen. Om patientens tillstånd försämras från måttlig till allvarlig nedsättning av leverfunktionen ska behandlingen med safinamid avbrytas (se avsnitt 4.4).

### *Nedsatt njurfunktion*

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion.

### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för safinamid för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

### Administreringssätt

Avsett för oral användning.

Safinamid bör tas med vatten.

Safinamid kan tas med eller utan mat.

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig behandling med andra monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Samtidig behandling med petidin (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Användning hos patienter med allvarlig nedsättning av leverfunktionen (se avsnitt 4.2).

Användning hos patienter med albinism, näthinneförtvinning, uveit, ärftlig retinopati eller svår progressiv diabetisk retinopati (se avsnitt 4.4 och 5.3).

## **4.4 Varningar och försiktighet**

### Allmän varning

Safinamid kan i allmänhet användas tillsammans med selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) i lägsta effektiva dos, med försiktighet för serotonerga symtom. Samtidig användning av safinamid och fluoxetin eller fluvoxamin bör särskilt undvikas, eller om samtidig behandling är nödvändig bör dessa läkemedel användas i låga doser (se avsnitt 4.5). En wash-out period motsvarande 5 halveringstider för tidigare använd SSRI bör övervägas innan insättning av behandling med safinamid.

Minst 7 dagar måste gå mellan utsättning av safinamid och insättning av behandling med MAO-hämmare eller petidin (se avsnitt 4.3 och 4.5).

När safinamid administreras samtidigt med läkemedel som är BCRP-substrat, hänvisas till produktresumén för det relevanta läkemedlet.

#### Nedsatt leverfunktion

Försiktighet bör iakttas när behandling med safinamid inleds hos patienter med måttlig nedsättning av leverfunktionen. Om patientens tillstånd försämras från måttlig till allvarlig nedsättning av leverfunktionen ska behandlingen med safinamid avbrytas (se avsnitt 4.2, 4.3 och 5.2).

#### Potential för näthinneförtvining hos patienter med tidigare historia av näthinnesjukdom

Safinamid ska inte administreras till patienter med oftalmologisk historia som skulle leda till ökad risk för potentiella näthinneeffekter (t.ex. familjehistoria av ärftlig näthinnesjukdom eller historia av uveit), se avsnitt 4.3 och 5.3.

#### Impulskontrollstörningar

Impulskontrollstörningar kan uppträda hos patienter som behandlas med dopaminagonister och/eller dopaminerga behandlingar. Rapporter av impulskontrollstörningar har också observerats med andra MAO-hämmare. Safinamidbehandling har inte förknippats med en ökning av förekomsten av impulskontrollstörningar.

Patienter och vårdgivare ska göras uppmärksamma på de beteendesymtom på impulskontrollstörningar som observerades hos patienter som behandlats med MAO-hämmare, inklusive fall med tvångsmässigt beteende, tvångstankar, patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, impulsivt beteende och tvångsmässigt spenderande eller köpande.

#### Dopaminerga biverkningar

Då safinamid används som tilläggsbehandling till levodopa kan biverkningarna från levodopa förstärkas, och redan förekommande dyskinesi förvärras, vilket kan kräva en minskning av dosen av levodopa. Denna effekt sågs inte när safinamid användes som tilläggsbehandling till dopaminagonister hos patienter med tidigt skede av Parkinsons sjukdom.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

#### Farmakodynamiska in vivo- och in vitro-läkemedelsinteraktioner.

##### *MAO-hämmare och petidin*

Safinamid får inte administreras tillsammans med andra MAO-hämmare (inklusive moklobemid) eftersom det kan finnas en risk för icke-selektiv MAO-hämning som kan leda till en hypertonisk kris (se avsnitt 4.3).

Allvarliga biverkningar har rapporterats vid samtidig användning av petidin och MAO-hämmare. Eftersom detta kan vara en klasseffekt är samtidig administrering av safinamid och petidin kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Det har rapporterats läkemedelsinteraktioner vid samtidig användning av MAO-hämmare och sympatomimetiska läkemedel. Med hänsyn till safinamids MAO-hämmande aktivitet krävs försiktighet vid samtidig administrering av safinamid och sympatomimetika, som exempelvis de som

finns i avsvällande läkemedel för näsa och svalg eller förkylningsläkemedel som innehåller efedrin eller pseudoefedrin (se avsnitt 4.4).

#### *Dextrometorfan*

Det har rapporterats läkemedelsinteraktioner vid samtidig användning av dextrometorfan och icke-selektiva MAO-hämmare. Med hänsyn till safinamids MAO-hämmande aktivitet rekommenderas inte samtidig administrering av safinamid och dextrometorfan, och om samtidig behandling är nödvändig bör det användas med försiktighet (se avsnitt 4.4).

#### *Antidepressiva medel*

Samtidig användning av safinamid och fluoxetin eller fluvoxamin bör undvikas (se avsnitt 4.4), denna försiktighet är baserad på förekomsten av allvarliga biverkningar (t.ex. serotonin syndrom), som visserligen är sällsynta men har inträffat när SSRI och dextrometorfan har använts tillsammans med MAO-hämmare. Om samtidig användning av dessa läkemedel är nödvändig bör det ske i lägsta effektiva dos. En behandlingsfri period motsvarande 5 halveringstider för den SSRI som tidigare använts bör övervägas innan behandling med safinamid inleds.

Allvarliga biverkningar har rapporterats vid samtidig användning av selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin-noradrenalinåterupptagningshämmare (SNRI), tricycliska/tetracycliska antidepressiva medel och MAO-hämmare (se avsnitt 4.4). Med hänsyn till safinamids selektiva och reversibla MAO-B-hämmande aktivitet kan antidepressiva medel administreras, men de bör användas i lägsta nödvändiga dos.

#### Farmakokinetiska *in vivo*- och *in vitro*-läkemedelsinteraktioner

Safinamid kan tillfälligt hämma BCRP *in vitro*. I en läkemedelsinteraktionsstudie hos människa observerades en svag interaktion med rosuvastatin (AUC ökade mellan 1,25 och 2,00 ggr), men ingen signifikant interaktion med diklofenak kunde påvisas. Det rekommenderas att övervaka patienter när safinamid tas tillsammans med läkemedel som är BCRP-substrat (t.ex. rosuvastatin, pitavastatin, pravastatin, ciprofloxacin, metotrexat, topotecan, diklofenak eller glyburid) och att läsa gällande produktresuméer för att fastställa om en dosjustering behövs.

Safinamid elimineras nästan uteslutande genom metabolism, till stor del genom högkapacitetsamidaser som ännu inte har karakteriserats. Safinamid elimineras huvudsakligen i urin. I humanlevermikrosomer (HLM) förefaller N-dealkylationssteget vara katalyserat av CYP3A4, eftersom clearance av safinamid i HLM hämmades av ketokonazol med 90 %.

Safinamid hämmar OCT1 ("organic cation transporter 1") *in vitro* vid kliniskt relevanta portalvenskoncentrationer. Försiktighet bör därför iakttas när safinamid tas samtidigt med läkemedel som är OCT1-substrat och som har ett  $T_{max}$  som liknar det för safinamid (2 timmar) (t.ex. metformin, aciklovir, ganciklovir), då det kan leda till en ökad exponering av dessa substrat.

Metaboliten NW-1153 är ett substrat för OAT3 i kliniskt relevanta koncentrationer. Läkemedel som är OAT3-hämmare kan när de ges samtidigt med safinamid minska clearance av NW-1153, vilket innebär att de kan öka dess systemiska exponering. Den systemiska exponeringen för NW-1153 är låg (1/10 av modersubstansen safinamid). Denna potentiella ökning är sannolikt inte kliniskt relevant eftersom NW-1153, den första produkten på den metabola vägen, omvandlas ytterligare till sekundära och tertiära metaboliter.

#### Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Fertila kvinnor

Safinamid ska inte ges till fertila kvinnor om inte lämplig preventivmetod används.

##### Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd uppgifter från användning av safinamid hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se 5.3). Xadago rekommenderas inte under graviditet och till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

##### Amning

Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska uppgifter hos djur har visat utsöndring av safinamid i mjölk (för ytterligare information se 5.3).

En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Xadago ska inte användas vid amning.

##### Fertilitet

Djurstudier tyder på att behandling med safinamid förknippas med biverkningar på reproduktionsförmågan hos honråttor och spermakvaliteten. Hanråttors fertilitet påverkas inte (se avsnitt 5.3).

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Sömnighet och yrsel kan förekomma under behandling med safinamid. Därför bör patienter varnas för att använda farliga maskiner, inklusive motorfordon, tills de är rimligt säkra på att safinamid inte påverkar dem negativt.

#### **4.8 Biverkningar**

##### Resumé av säkerhetsprofilen

Dyskinesi var den vanligaste rapporterade biverkning hos patienter som får safinamid när det tas tillsammans med L-dopa enbart eller tillsammans med andra behandlingar mot Parkinsons sjukdom. Allvarliga biverkningar är känt vid samtidig användning av SSRI, SNRI, tricykliska/tetracykliska antidepressiva läkemedel och MAO-hämmare, t.ex. hypertonisk kris (högt blodtryck, kollaps), neuroleptiskt malignt syndrom (förvirring, svettning, muskelstelhet, hypertermi, CPK-ökning), serotonin syndrom (förvirring, hypertoni, muskelstelhet, hallucinationer), och hypotoni. Med MAO-hämmare har det rapporterats läkemedelsinteraktioner vid samtidig användning av sympatomimetiska läkemedel.

Impulskontrollstörningar; patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande eller köpande och hetsätning kan uppträda hos patienter som behandlas med dopaminagonister och/eller andra dopaminerga behandlingar.

##### Biverkningar i tabellform

Tabellen nedan inkluderar alla biverkningar i kliniska provningar där biverkningarna ansågs relaterade.

Biverkningarna är rangordnade under frekvensrubriker enligt följande konventioner: Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), Vanliga ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ); Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$  till  $< 1/100$ ), Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$  till  $< 1/1\ 000$ ), Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

| Systemorgan-klass                                                         | Mycket vanliga | Vanliga  | Mindre vanliga                                                                                                                                          | Sällsynta                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------|----------------|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infektioner och infestationer                                             |                |          | Urinvägsinfektion                                                                                                                                       | Bronkopneumoni, furunkel, nasofaryngit, pyoderma, rinit, tandinfektion, virusinfektion                                                                                          |
|                                                                           |                |          |                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                 |
| Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper) |                |          | Basalcellskarcinom                                                                                                                                      | Akrokordon, melanocytiskt nevus, seborroisk keratos, hudpapillom                                                                                                                |
| Blodet och lymfsystemet                                                   |                |          | Anemi, leukopeni, onormala röda blodkroppar                                                                                                             | Eosinofili, lymfopeni                                                                                                                                                           |
| Metabolism och nutrition                                                  |                |          | Minskad aptit, hypertriglyceridemi, ökad aptit, hyperkolesterolemi, hyperglykemi,                                                                       | Kakexi, hyperkalemi                                                                                                                                                             |
| Psykiska störningar                                                       |                | Insomnia | Hallucination, depression, onormala drömmar, ångest, förvirringstillstånd, affektiv labilitet, ökad libido, psykotisk störning, rastlöshet, sömnrubbnig | Tvångsbeteende, delirium, desorientering, illusion, impulsivt beteende, minskat libido, tvångstankar, paranoia, tidig sädesuttömning, sömnattacker, social fobi, suicidideation |
|                                                                           |                |          |                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                 |

| Systemorgan-klass                       | Mycket vanliga | Vanliga                                                    | Mindre vanliga                                                                                              | Sällsynta                                                                                                             |
|-----------------------------------------|----------------|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Centrala och perifera nervsystemet      |                | Dyskinesi, sömnighet, yrsel, huvudvärk, Parkinsons sjukdom | Parestesi, balansstörning, hypoestesi, dystoni, huvudobehag, bristfälligt uttal, synkope, kognitiv störning | Onormal koordination, uppmärksamhetsstörning, dysgeusi, hyporeflexi, radikulär smärta, rastlösa ben-syndrom, sedering |
| Ögon                                    |                | Katarakt                                                   | Dimsyn, skotom, dubbelseende, ljuskänslighet, näthinnesjukdom, bindhinneinflammation, glaukom               | Amblyopi, kromatopsi, diabetisk näthinnesjukdom, erytropi, ögonblödning, ögonsmärta, ögonlocksödem,                   |
|                                         |                |                                                            |                                                                                                             | översynthet, keratit, ökad tårbildning, nattblindhet, papillödem, presbyopi, skelning                                 |
| Öron och balansorgan                    |                |                                                            | Yrsel                                                                                                       |                                                                                                                       |
| Hjärtat                                 |                |                                                            | Hjärtklappning, takykardi, sinusbradykardi, arytm                                                           | Hjärtinfarkt                                                                                                          |
|                                         |                |                                                            |                                                                                                             |                                                                                                                       |
| Blodkärl                                |                | Ortostatisk hypotoni                                       | Hypertoni, hypotoni, åderbräck                                                                              | Kärlspasm, arterioskleros, hypertonisk kris                                                                           |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum |                |                                                            | Hosta, dyspné, rinorré                                                                                      | Bronkialspasm, dysfoni, orofarynxsmärta, orofarynxspasm                                                               |
| Magtarmkanalen                          |                | Illamående                                                 | Förstoppning, dyspepsi, kräkning, muntorrhet, diarré, buksmärta, magkatarr, gasbildning, buksvullnad,       | Peptiskt sår, kväljningar, blödning i övre mag-tarmsystemet                                                           |

| Systemorgan-<br>klass                                                    | Mycket<br>vanliga | Vanliga | Mindre vanliga                                                                                                         | Sällsynta                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------|-------------------|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                          |                   |         | överdriven<br>salivproduktion,<br>gastroesofageal reflux,<br>aftös stomatit                                            |                                                                                                                                                                                  |
| Lever och<br>gallvägar                                                   |                   |         |                                                                                                                        | Hyperbilirubinemi                                                                                                                                                                |
| Hud och subkutan<br>vävnad                                               |                   |         | Hyperhidros,<br>generaliserad pruritus,<br>ljusöverkänslighetsreaktio<br>n,<br>erytem                                  | Alopeci,<br>blåsor,<br>kontaktdermatit,<br>dermatos,<br>ekkymos,<br>likenoid keratos,<br>nattsvette<br>hudsmärta,<br>pigmenteringsrubbning,<br>psoriasis,<br>seborroisk dermatit |
| Muskuloskeletala<br>systemet och<br>bindväv                              |                   |         | Ryggsmärta,<br>ledvärk,<br>muskelspasmer,<br>muskelstelhet,<br>smärta i extremiteter,<br>muskelsvaghet,<br>tyngdkänsla | Ankyloserande spondylit,<br>flanksmärta,<br>ledsvullnad,<br>muskuloskeletal smärta,<br>myalgi,<br>nacksmärta,<br>artros,<br>synovialcysta                                        |
| Njurar och<br>urinvägar                                                  |                   |         | Nokturi,<br>dysuri                                                                                                     | Urinträngning,<br>polyuri, pyuri,<br>urintvekan                                                                                                                                  |
| Reproduktionsorg<br>an och bröstkörtel                                   |                   |         | Erekttil dysfunktion                                                                                                   | Benign<br>prostatahyperplasi,<br>bröstsjukdom,<br>bröstsmärta                                                                                                                    |
| Allmänna symtom<br>och/eller symtom<br>vid<br>administreringsstäl<br>let |                   |         | Trötthet,<br>asteni,<br>gångstörning,<br>perifert ödem,<br>smärta,<br>värmekänsla                                      | Minskad<br>läkemedelseffekt,<br>läkemedelsintolerans,<br>köldkänsla,<br>allmän olustkänsla,<br>pyrexia,<br>torrhet                                                               |
| Undersökningar                                                           |                   |         | Viktminskning,                                                                                                         | Minskat kalcium i blodet,                                                                                                                                                        |

| Systemorgan-klass                                      | Mycket vanliga | Vanliga | Mindre vanliga                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Sällsynta                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------|----------------|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                        |                |         | viktökning,<br>ökat kreatinkinas i blodet,<br>ökade triglycerider i blodet,<br>ökat blodglukos,<br>ökat blodurea,<br>ökat alkaliskt fosfatas i blodet,<br>ökat bikarbonat i blodet,<br>ökat kreatinin i blodet,<br>förlängd QT-tid i EKG,<br>onormalt leverfunktionstest,<br>onormal urinanalys,<br>ökat blodtryck,<br>minskat blodtryck,<br>onormalt diagnostiskt oftalmologiskt test | minskat kalium i blodet,<br>minskat kolesterol i blodet,<br>minskad kroppstemperatur,<br>blåsljud i hjärtat,<br>onormalt belastningstest av hjärtat,<br>minskad hematokrit,<br>minskat hemoglobin,<br>minskad internationell normaliserad kvot (International Normalized Ratio, INR),<br>minskat lymfocytantal,<br>minskat trombocytantal,<br>ökat VLD-lipoprotein |
| Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer |                | Fall    | Fotfraktur                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Kontusion,<br>fettemboli,<br>skallskada,<br>muskada,<br>skelettskada                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Sociala förhållanden                                   |                |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Spelberoende                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

#### Beskrivning av utvalda biverkningar

Dyskinesi förekom tidigt i behandlingen, klassades som ”allvarlig”, ledde till avbrott hos mycket få patienter (cirka 1,5 %), och krävde inte någon dosminskning hos någon patient.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

### 4.9 Överdoser

Hos en patient som misstänkts ha konsumerat mer än den dagliga förskrivna dosen på 100 mg under en månad, rapporterades symtom på förvirring, sömnhet, glömska och pupillvidgning. Dessa symtom upphörde efter utsättning av läkemedlet, utan sequelae.

Det förväntade mönstret av händelser eller symtom efter avsiktlig eller oavsiktlig överdosering med safinamid skulle vara de som är relaterade till läkemedlets farmakodynamiska profil: MAO-B-hämning med aktivitetsberoende hämning av Na<sup>+</sup>-kanaler. Symtomen på en onormalt stor MAO-B-hämning (förhöjning av dopaminnivån) kan inkludera hypertoni, ortostatisk hypotoni, hallucinationer, agitation, illamående, kräkning och dyskinesi.

Det finns inget känt motgift mot safinamid eller någon specifik behandling för safinamid-överdosering. Om en överdosering inträffar ska behandlingen med safinamid avbrytas och stödbehandling administreras enligt kliniska indikationer.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid parkinsonism, monoaminoxidas-B hämmare, ATC-kod: N04BD03.

#### Verkningsmekanism

Safinamid verkar genom både dopaminerga och icke-dopaminerga verkningsmekanismer. Safinamid är en ytterst selektiv och reversibel MAO-B-hämmare som orsakar en ökning av extracellulära nivåer av dopamin i striatum. Safinamid är förknippat med tillståndsberoende hämning av spänningsstyrda natriumkanaler ( $\text{Na}^+$ ) och modulering av den stimulerade glutamatfrisättningen. Det har inte fastställts i vilken utsträckning de icke-dopaminerga mekanismerna bidrar till den totala effekten.

#### Farmakodynamisk effekt

Populations-farmakokinetiska (PK) modeller som utvecklats utifrån studier av patienter med Parkinsons sjukdom tyder på att de farmakokinetiska och farmakodynamiska effekterna av safinamid inte var beroende av ålder, kön, vikt, njurfunktion och exponering för levodopa, vilket tyder på att dosjusteringar inte kommer att krävas baserat på dessa variabler.

Poolade analyser av biverkningsdata från placebokontrollerade studier av patienter med Parkinsons sjukdom tyder på att samtidig administrering av safinamid tillsammans med en bred kategori av vanligen använda läkemedel i denna patientpopulation (blodtryckssänkande, betablockerande, kolesterolsänkande, icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel, protonpumphämmare, antidepressiva läkemedel, etc.) inte var förknippat med någon ökad risk för biverkningar. Studierna stratifierades inte för samtidiga läkemedel, och inga randomiserade interaktionsstudier gjordes för dessa läkemedel.

#### Klinisk effekt

##### *Studier hos patienter med Parkinsons sjukdom i mellan till sent stadium*

Safinamids effekt som tilläggsbehandling av patienter med Parkinsons sjukdom i mellan till sent stadium med motoriska fluktuationer som vid tillfället fick L-dopa enbart eller i kombination med andra läkemedel för Parkinsons sjukdom utvärderades i två dubbelblinda, placebokontrollerade studier: Studie SETTLE (Studie 27919; 50-100 mg/dag; 24 veckor) och Studie 016/018 (50 och 100 mg/dag; 2 års dubbelblind, placebokontrollerad studie).

Den primära effektparametern var ändringen från baslinje till slutpunkt i "on tid utan besvärande dyskinesi".

De sekundära effektparametrarna inkluderade off tid, UPDRS II och III (Unified Parkinson's Disease Rating Scale [sammanslagen bedömningsskala för Parkinsons sjukdom]– avsnitt II och III), samt CGI-C (Clinical Global Impression of Change [kliniskt övergripande intryck av förändring]).

Både SETTLE- och 016/018-studierna visade på safinamids signifikanta överlägsenhet jämfört med placebo vid måldoserna 50 och 100 mg/dag för de primära samt valda sekundära effektvariablerna, sammandrag i tabellen nedan. Effekten på on tid förblev den samma vid slutet av den 24-månaders dubbelblinda behandlingsperioden för båda safinamiddoserna i jämförelse med placebo.

| Studie                                            | 016<br>(24 veckor) |                |                | 016/018<br>(2 år) |                |                | 27919 (SETTLE)<br>(24 veckor) |                |
|---------------------------------------------------|--------------------|----------------|----------------|-------------------|----------------|----------------|-------------------------------|----------------|
| Dos (mg/dag)<br>(a)                               | Placebo            | Safinamid      |                | Placebo           | Safinamid      |                | Placebo                       | Safinamid      |
|                                                   | o                  | 50             | 100            | o                 | 50             | 100            |                               | 50-100 (d)     |
| <b>Randomiserad</b>                               | 222                | 223            | 224            | 222               | 223            | 224            | 275                           | 274            |
| <b>Ålder (år) (b)</b>                             | 59,4<br>(9,5)      | 60,1<br>(9,7)  | 60,1<br>(9,2)  | 59,4<br>(9,5)     | 60,1<br>(9,7)  | 60,1<br>(9,2)  | 62,1 (9,0)                    | 61,7 (9,0)     |
| <b>Parkinsons sjukdoms duration (år) (b)</b>      | 8,4<br>(3,8)       | 7,9<br>(3,9)   | 8,2<br>(3,8)   | 8,4<br>(3,8)      | 7,9<br>(3,9)   | 8,2<br>(3,8)   | 9,0 (4,9)                     | 8,9 (4,4)      |
| <b>“On-tid” utan besvärande dyskinesi (h) (c)</b> |                    |                |                |                   |                |                |                               |                |
| Baslinje (b)                                      | 9,3<br>(2,2)       | 9,4<br>(2,2)   | 9,6<br>(2,5)   | 9,3<br>(2,2)      | 9,4<br>(2,2)   | 9,6<br>(2,5)   | 9,1 (2,5)                     | 9,3 (2,4)      |
| Ändring LSM (SE)                                  | 0,5<br>(0,2)       | 1,0<br>(0,2)   | 1,2<br>(0,2)   | 0,8<br>(0,2)      | 1,4<br>(0,2)   | 1,5<br>(0,2)   | 0,6 (0,1)                     | 1,4 (0,1)      |
| LS skillnad vs 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-värde                                           |                    | 0,005<br>4     | 0,000<br>2     |                   | 0,011<br>0     | 0,002<br>8     |                               | <0,0001        |
| <b>”Off-tid” (h) (c)</b>                          |                    |                |                |                   |                |                |                               |                |
| Baslinje (b)                                      | 5,3<br>(2,1)       | 5,2<br>(2,0)   | 5,2<br>(2,2)   | 5,3<br>(2,1)      | 5,2<br>(2,2)   | 5,2<br>(2,1)   | 5,4 (2,0)                     | 5,3 (2,0)      |
| Ändring LSM (SE)                                  | -0,8<br>(0,20)     | -1,4<br>(0,20) | -1,5<br>(0,20) | -1,0<br>(0,20)    | -1,5<br>(0,19) | -1,6<br>(0,19) | -0,5<br>(0,10)                | -1,5<br>(0,10) |
| LS skillnad vs 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-värde                                           |                    | 0,000<br>2     | <0,001<br>01   |                   | 0,002<br>8     | 0,000<br>3     |                               | <0,0001        |
| <b>UPDRS III (c)</b>                              |                    |                |                |                   |                |                |                               |                |
| Baslinje (b)                                      | 28,6<br>(12,0)     | 27,3<br>(12,8) | 28,4<br>(13,5) | 28,6<br>(12,0)    | 27,3<br>(12,8) | 28,4<br>(13,5) | 23,0<br>(12,8)                | 22,3<br>(11,8) |
| Ändring LSM (SE)                                  | -4,5<br>(0,83)     | -6,1<br>(0,82) | -6,8<br>(0,82) | -4,4<br>(0,85)    | -5,6<br>(0,84) | -6,5<br>(0,84) | -2,6<br>(0,34)                | -3,5<br>(0,34) |
| LS skillnad vs placebo                            |                    | -1,6           | -2,3           |                   | -1,2           | -2,1           |                               | -0,9           |

| Studie                                                                                                         | 016<br>(24 veckor) |                 |                 | 016/018<br>(2 år) |                |                 | 27919 (SETTLE)<br>(24 veckor) |                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------|-----------------|-------------------|----------------|-----------------|-------------------------------|----------------|
| Dos (mg/dag)<br>(a)                                                                                            | Placebo            | Safinamid       |                 | Placebo           | Safinamid      |                 | Placebo                       | Safinamid      |
|                                                                                                                | o                  | 50              | 100             | o                 | 50             | 100             |                               | 50-100 (d)     |
| 95 % CI                                                                                                        |                    | [-3,0,<br>-0,2] | [-3,7,<br>-0,9] |                   | [-2,6,<br>0,2] | [-3,5,<br>-0,6] |                               | [-1,8,<br>0,0] |
| p-värde                                                                                                        |                    | 0,020<br>7      | 0,001<br>0      |                   | 0,093<br>9     | 0,004<br>7      |                               | 0,0514         |
| <b>UPDRS II (c)</b>                                                                                            |                    |                 |                 |                   |                |                 |                               |                |
| Baslinje (b)                                                                                                   | 12,2<br>(5,9)      | 11,8<br>(5,7)   | 12,1<br>(5,9)   | 12,2<br>(5,9)     | 11,8<br>(5,7)  | 12,1<br>(5,9)   | 10,4 (6,3)                    | 10,0 (5,6)     |
| Ändring LSM<br>(SE)                                                                                            | -1,2<br>(0,4)      | -1,9<br>(0,4)   | -2,3<br>(0,4)   | -1,4<br>(0,3)     | -2,0<br>(0,3)  | -2,5<br>(0,3)   | -0,8 (0,2)                    | -1,2 (0,2)     |
| LS skillnad vs<br>placebo                                                                                      |                    | -0,7            | -1,1            |                   | -0,6           | -1,1            |                               | -0,4           |
| 95 % CI                                                                                                        |                    | [-1,3,<br>-0,0] | [-1,7,<br>-0,5] |                   | [-1,3,<br>0,0] | [-1,8,<br>-0,4] |                               | [-0,9,<br>0,0] |
| p-värde                                                                                                        |                    | 0,036<br>7      | 0,000<br>7      |                   | 0,067<br>6     | 0,001<br>0      |                               | 0,0564         |
| <b>Svararanalyser (post-hoc) (e) n(%)</b>                                                                      |                    |                 |                 |                   |                |                 |                               |                |
| ”On-tid”<br>ökning ≥60<br>minuter                                                                              | 93<br>(43,9)       | 119<br>(54,8)   | 121<br>(56,0)   | 100<br>(47,2)     | 125<br>(57,6)  | 117 (54,2)      | 116<br>(42,<br>5)             | 152<br>(56,3)  |
| p-värde                                                                                                        |                    | 0,023<br>3      | 0,012<br>2      |                   | 0,030<br>8     | 0,1481          |                               | 0,0013         |
| ≥60 minuters<br>ökning ”On-<br>tid” och<br>minskning av<br>”Off-tid” och<br>≥ 30 %<br>förbättring<br>UPDRS III | 32<br>(15,1)       | 52<br>(24,0)    | 56<br>(25,9)    | 28<br>(13,2)      | 43<br>(19,8)   | 42 (19,4)       | 24<br>(8,8<br>)               | 49 (18,1)      |
| p-värde                                                                                                        |                    | 0,021<br>6      | 0,006<br>1      |                   | 0,067<br>1     | 0,0827          |                               | 0,0017         |
| CGI-C:<br>patienter som<br>var<br>mycket/väldig<br>t mycket<br>bättre                                          | 42<br>(19,8)       | 72<br>(33,2)    | 78<br>(36,1)    | 46<br>(21,7)      | 62<br>(28,6)   | 64 (29,6)       | 26<br>(9,5<br>)               | 66 (24,4)      |
| p-värde (f)                                                                                                    |                    | 0,001<br>7      | 0,000<br>2      |                   | 0,096<br>2     | 0,0575          |                               | <0,0001        |

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 016<br>(24 veckor) |           |     | 016/018<br>(2 år) |           |     | 27919 (SETTLE)<br>(24 veckor) |            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------|-----|-------------------|-----------|-----|-------------------------------|------------|
| Dos (mg/dag)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Placeb             | Safinamid |     | Placeb            | Safinamid |     | Placebo                       | Safinamid  |
| (a)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | o                  | 50        | 100 | o                 | 50        | 100 |                               | 50-100 (d) |
| (a) Daglig måldos, (b) Genomsnitt (SD), (c) analyspopulation (mITT); MMRM-modell för<br>ändring från baslinje till slutpunkt inkluderar behandling, region och besök som fasta effekter<br>samt baslinjevärde kovariat; (d) måldos 100 mg/dag, (e) analyspopulation (mITT); data<br>presenteras som antal (procentandel) patienter i varje grupp som uppfyller svarardefinitionen; (f)<br>chi-tvåfördelningstest med oddsfördelningen för behandlingsgrupperna jämfört med placebo och<br>användning av en logistisk regressionsmodell, med fasta effekter för behandling och land.<br>SE Standardfel, SD Standarddeviation, LSM minsta kvadratgenomsnitt, LS skillnad. minsta<br>kvadratskillnad vs placebo<br>mITT population: Studie 016/018 - placebo (n = 212), safinamid 50 mg/dag (n = 217) och<br>100 mg/dag (n = 216) och SETTLE - placebo (n = 270), safinamid 50-100 mg/dag (n = 273). |                    |           |     |                   |           |     |                               |            |

### Pediatrisk population

De farmakodynamiska effekterna av safinamid har inte undersökts för barn och ungdomar.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Safinamid har snabb absorption efter enstaka och multipel oral dosering, varvid  $T_{max}$  nås i tidsintervallet 1,8–2,8 h efter dosering under fastande förhållanden. Den absoluta biotillgängligheten är hög (95 %), vilket visar att safinamid är nästan helt absorberad efter oral administrering och first-pass-metabolism är försumbar. Den höga absorptionen klassificerar safinamid som en substans med hög permeabilitet.

### Distribution

Distributionsvolymen ( $V_{ss}$ ) är cirka 165 l, vilket är 2,5 gånger av kroppsvolymen och tyder på extensiv extravaskulär distribution av safinamid. Total clearance fastställdes till 4,6 l/h, vilket klassificerar safinamid som en substans med låg clearance. Safinamids plasmaproteinbindning är 88-90 %.

### Metabolism

Hos människor elimineras safinamid nästan uteslutande via metabolism (urinutsöndringen av oförändrat safinamid var <10 %) som huvudsakligen sker genom högkapacitetsamidaser som inte ännu har karakteriserats. *In vitro*-experiment visade att hämning av amidaser i humana hepatocyter ledde till fullständig suppression av NW-1153-formationen. Amidaser i blod, plasma, serum, simulerad magvätska och simulerad tarmvätska samt human t karboxylesteras hCE-1 och hCE-2 ligger inte bakom metaboliseringen av safinamid till NW-1153. Amidasen FAAH kunde dock bara katalysera bildningen av NW-1153 i låga tal. Det är därför sannolikt andra amidaser som är inblandade i ombildningen till NW-1153. Safinamids metabolism är inte beroende av enzymer baserade på cytokrom P450 (CYP).

Clearance av metabolitstrukturer avslöjade tre metabola vägar för safinamid. Den huvudsakliga vägen inbegriper hydrolytisk oxidering av amid-delen som leder till den primära metaboliten "safinamid-syra" (NW-1153). En annan väg inbegriper oxidativ klyvning av det eterbindningsformande "O-debensylerat safinamid" (NW-1199). Slutligen bildas den "N-dealkylerade syran" (NW-1689) genom oxidativ klyvning av aminbindningen av antingen safinamid (minor) eller den primära safinamid-syrametaboliten (NW-1153) (major). Den "N-dealkylerade syran" (NW-1689) genomgår konjugation med glukuronsyra och producerar dess acylglukuronid. Ingen av dessa metaboliter är farmakologiskt aktiv.

Safinamid verkar inte signifikant inducera eller hämma enzymer i kliniskt relevanta systemiska koncentrationer. *In vitro*-metabolismstudier har visat att det inte finns någon meningsfull induktion eller hämning av enzymer baserade på cytokrom P450, CYP2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 och 3A3/5 i koncentrationer som är relevanta ( $C_{\max}$  av fritt safinamid 0,4  $\mu\text{M}$  vid 100 mg/dag) hos människor. Särskilda läkemedelsinteraktionsstudier utförda med ketokonazol, L-dopa och CYP1A2- och CYP3A4-substrat (koffein och midazolam), visade inga kliniskt signifikanta effekter på farmakokinetiken hos safinamid, eller L-dopa, kaffein och midazolam.

En massbalansstudie visade att plasma-AUC<sub>0-24h</sub> för det oförändrade <sup>14</sup>C-safinamid stod för ungefär 30 % av det totala radioaktivitets-AUC<sub>0-24h</sub>, vilket tyder på en extensiv metabolism.

### Transportörer

Preliminära *in vitro*-studier har visat att safinamid inte är ett substrat för transportörerna P-gp, BCRP, OAT1B1, OAT1B3, OATP1A2 eller OAT2P1. Metaboliten NW-1153 är inte ett substrat för OCT2, eller OAT1, men den är ett substrat för OAT3. Denna interaktion har en potential för att minska clearance för NW-1153 och öka dess exponering. Den systemiska exponeringen för NW-1153 är dock låg (1/10 av modersubstansen safinamid), och eftersom den metaboliseras till sekundära och tertiära metaboliter saknar den sannolikt all klinisk relevans.

Safinamid hämmar tillfälligt BCRP i tunntarmen (se avsnitt 4.5). Vid koncentrationer på 50  $\mu\text{M}$  hämmade safinamid OATP1A2 och OATP2P1. De relevanta plasmakoncentrationerna av safinamid är väsentligt lägre, så en kliniskt relevant interaktion med samtidigt administrerade substrat av dessa transportörer är därför osannolik. NW-1153 är inte en hämmare av OCT2, MATE1, eller MATE2-K i koncentrationer på upp till 5  $\mu\text{M}$ .

### Linjäritet/icke-linjäritet

Farmakokinetiken för safinamid är linjär efter enstaka och upprepade doser och den är tidsberoende.

### Eliminering

Safinamid genomgår nästan fullständig metabol transformation (<10 % av den administrerade dosen fanns vara oförändrad i urin). Substansrelaterad radioaktivitet utsöndrades till största delen i urin (76 %) och endast i låg utsträckning i fekalier (1,5 %) efter 192 timmar. Den slutliga elimineringshalveringstiden för total radioaktivitet var cirka 80h.

Safinamids elimineringshalveringstid är 20-30 timmar. Steady-state uppnås inom en vecka.

### Patienter med nedsatt leverfunktion

Safinamid-exponering hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion ökade marginellt (30 % i AUC), medan exponeringen hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion ökade med cirka 80 % (se avsnitt 4.2).

### Patienter med nedsatt njurfunktion

Måttlig eller allvarlig nedsättning av njurfunktionen förändrade inte exponeringen för safinamid jämfört med friska patienter (se avsnitt 4.2).

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Näthinneförtvining observerades hos råttor efter upprepad dosering med safinamid, vilket ledde till systemisk exponering som var lägre än den förväntade systemiska exponeringen hos patienter som gavs den maximala terapeutiska dosen. Ingen näthinneförtvining observerades hos apor, trots högre systemisk exponering än hos råttor eller hos patienter vid den maximala dosen hos människa.

Långtidsstudier av djur har visat konvulsioner (1,6 till 12,8 gånger den kliniska exponeringen hos människa, baserat på plasma-AUC). Leverförstoring och fettförändringar har endast observerats i lever hos gnagare vid exponeringar liknande människor. Fosfolipidos observerades huvudsakligen i lungorna hos gnagare (vid exponeringar liknande människor) och hos apor (i exponeringar som var 12 gånger större än hos människor).

Safinamid uppvisade ingen genotoxisk potential i in vivo- och i flera in vitro-system som använde bakterier eller däggdjursceller.

Resultaten från karcinogenicitetsstudier av möss och råttor visade inga evidens för tumörbildande potential relaterad till safinamid vid systemiska exponeringar upp till mellan 2,3 respektive 4,0 gånger den förväntade systemiska exponeringen hos patienter som ges maximal terapeutisk dos.

Fertilitetsstudier av honråttor visade minskat antal implantationer och gulkroppar vid exponering överskridande 3 gånger den förväntade exponeringen hos människa. Hanråttor visade lindrigt onormal morfologi och minskad hastighet hos sädesceller vid exponeringar över 1,4 gånger den förväntade exponeringen hos människa. Fertiliteten hos hanråttor påverkades inte.

I studier av embryo- och fosterutveckling hos råttor och kaniner inducerades missbildningar vid safinamidexponeringar som var 2 respektive 3 gånger högre än den förväntade exponeringen hos människa. Kombinationen av safinamid med levodopa/karbidopa ledde till tilläggseffekter i studierna av embryo- och fosterutveckling, med en högre incidens av skelettmissbildningar hos foster än vad som observerats med endera behandlingen enbart.

I en studie av pre- och postnatal utveckling hos råttor observerades ungdödlighet, frånvaro av mjölk i magen och neonatal levertoxicitet vid dosnivåer liknande den förväntade kliniska exponeringen. Toxiska effekter på levern och åtföljande symtom som gul-/orangefärgning av skinn och skalle på djurungar som exponeras för safinamid under digivning medieras huvudsakligen via exponering in utero, medan direkt exponering via modersmjölken hade en endast lindrig påverkan.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettens kärna

Mikrokristallin cellulosa  
Krospovidon typ A  
Magnesiumstearat  
Kiseldioxid, kolloidal vattenfri

#### Filmdragering

Hypromellos  
Makrogol 6000  
Titandioxid (E171)  
Järnoxid röd (E172)  
Kaliumaluminiumsilikat (E555)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

4 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

PVC/PVDC/Aluminiumblister i förpackning om 14, 28, 30, 90 och 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Zambon S.p.A.  
Via Lillo del Duca 10  
20091 Bresso (MI) - Italien  
tfn: +39 02 665241  
fax: +39 02 66501492  
e-post: info.zambonspa@zambongroup.com

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Xadago 50 mg filmdragerade tabletter.

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 filmdragerade tabletter.

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 FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 24 februari 2015

Datum för den senaste förnyelsen: 19 september 2019

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

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

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV  
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR  
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR  
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH  
EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

### Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Catalent Germany Schorndorf GmbH  
Steinbeisstrasse 2  
D-73614 Schorndorf  
Tyskland

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Receptbelagt läkemedel.

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### **• Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

### **BILAGA III**

#### **MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN****KARTONG – filmdragerade tabletter****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Xadago 50 mg filmdragerade tabletter  
safinamid

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller safinamidmetansulfonat motsvarande 50 mg safinamid.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN****4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK**

14 filmdragerade tabletter.  
28 filmdragerade tabletter.  
30 filmdragerade tabletter.  
90 filmdragerade tabletter.  
100 filmdragerade tabletter.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSGVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Tas via munnen.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR****10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

xadago 50 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

|                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------|

PC:

SN:

NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Xadago 50 mg tabletter  
safinamid

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Zambon S.p.A.

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

## **UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**KARTONG – filmdragerade tabletter**

### **1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Xadago 100 mg filmdragerade tabletter  
safinamid

### **2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller safinamidmetansulfonat motsvarande 100 mg safinamid.

### **3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

### **4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

14 filmdragerade tabletter.  
28 filmdragerade tabletter.  
30 filmdragerade tabletter.  
90 filmdragerade tabletter.  
100 filmdragerade tabletter.

### **5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Tas via munnen.

### **6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMIDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

### **7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR****10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

xadago 100 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

|                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------|

PC:

SN:

NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Xadago 100 mg tabletter  
safinamid

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Zambon S.p.A.

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till patienten**

Xadago 50 mg filmdragerade tabletter  
Xadago 100 mg filmdragerade tabletter  
safinamid

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Xadago är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Xadago
3. Hur du tar Xadago
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Xadago ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### **1. Vad Xadago är och vad det används för**

Xadago är ett läkemedel som innehåller den aktiva substansen safinamid. Det verkar genom att öka nivån av en substans som kallas dopamin i hjärnan som medverkar i rörelsekontrollen och som finns i mindre mängder i hjärnan hos patienter med Parkinsons sjukdom. Xadago används för att behandla Parkinsons sjukdom hos vuxna.

Hos patienter med medel till sent stadium av sjukdomen och som har ”on” perioder där de kan röra sig och ”off” perioder där de har svårigheter att röra på sig används Xadago som tillägg till en stabil dos av läkemedlet levodopa enbart eller i kombination med andra läkemedel mot Parkinsons sjukdom.

### **2. Vad du behöver veta innan du tar Xadago**

#### **Ta inte Xadago**

- Om du är allergisk mot safinamid eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
  - Om du tar något av följande läkemedel:
    - Monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) som selegilin, rasagilin, moklobemid, fenelzin, isokarboxazid, tranylcypromin (t.ex. för behandling av Parkinsons sjukdom eller depression, eller använd för någon annan sjukdom).
    - Petidin (ett starkt smärtstillande medel).
- Du måste vänta minst 7 dagar efter att du avslutat behandlingen med Xadago innan du startar behandling med MAO-hämmare eller petidin.

- Om du har fått veta att du har en allvarlig leversjukdom.
- Om du har en ögonsjukdom som kan göra att du riskerar potentiell skada på din näthinna (den ljuskänsliga hinnan längst bak i ögat), t.ex. albinism (brist på pigment i huden och ögonen), näthinneförtvining (cellförlust från det ljuskänsliga skiktet vid ögats baksida), eller uveit (en inflammation inne i ögat, ärftlig näthinnesjukdom (ärftliga ögonsjukdomar), eller allvarlig progressiv diabetisk näthinnesjukdom (progressiv synreduktion orsakad av diabetes).

### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare innan du tar Xadago

- Om du har leverbesvär.
- Patienter och vårdare ska göras uppmärksamma på att vissa tvångsmässiga beteenden såsom tvångsföreställningar, tvångstankar, sjukligt spelberoende, ökad sexuell lust, hypersexualitet, impulsivt beteende och tvångsmässigt spenderande eller köpande har rapporterats med andra läkemedel mot Parkinsons sjukdom.
- Okontrollerbara ryckiga rörelser kan förekomma eller bli värre då Xadago används tillsammans med levodopa.

### **Barn och ungdomar**

Xadago rekommenderas inte för barn och ungdomar under 18 år eftersom det inte finns några uppgifter om effekt och säkerhet i denna population.

### **Andra läkemedel och Xadago**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Rådfråga läkare innan du tar något av följande läkemedel tillsammans med Xadago:

- Förkylnings- eller hostmediciner som innehåller dextrometorfan, efedrin eller pseudoefedrin.
- Läkemedel som kallas selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och vanligen används för att behandla ångeststörningar och vissa personlighetsstörningar (t.ex. fluoxetin eller fluvoxamin).
- Läkemedel som kallas serotonin–noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) som används i behandlingen av svår depression och andra humörstörningar såsom venlafaxin.
- Läkemedel mot förhöjt kolesterol såsom rosuvastatin, pitavastatin, pravastatin
- Fluorokinolonantibiotika såsom ciprofloxacin
- Läkemedel som påverkar immunförsvaret såsom metotrexat
- Läkemedel för att behandla metastaserade carcinom såsom topotekan
- Läkemedel för att behandla värk och inflammation såsom diklofenak
- Läkemedel för att behandla typ 2-diabetes såsom glyburid, metformin
- Läkemedel för att behandla virusinfektioner såsom aciklovir, ganciklovir

### **Graviditet och amning**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

#### Graviditet

Xadago ska inte användas under graviditeten eller av fertila kvinnor utan effektiv preventivmetod.

#### Amning

Xadago utsöndras troligtvis i bröstmjölken. Xadago ska inte användas under amningen.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Sömnighet och yrsel kan förekomma under behandling med safinamid: du bör vara försiktig med att använda farliga maskiner eller köra tills du är rimligt säker på att Xadago inte påverkar dig på något sätt.

Rådfråga läkare innan du framför fordon eller använder maskiner.

### **3. Hur du tar Xadago**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare om du är osäker.

Rekommenderad startdos av Xadago är en 50 mg tablett som kan ökas till en 100 mg tablett, tagen en gång om dagen oralt med vatten och helst på morgonen. Xadago kan tas med eller utan mat.

Om du lider av måttligt nedsatt leverfunktion, ska du inte ta mer än 50 mg per dag; din läkare kommer att ge dig råd om detta gäller dig.

#### **Om du har tagit för stor mängd av Xadago**

Om du har tagit för många Xadago-tabletter kan du utveckla förhöjt blodtryck, ångest, förvirring, glömska, sömnighet, yrsel, känna dig illamående eller få kräkningar, vidgade pupiller eller utveckla ofrivilliga ryckiga rörelser. Kontakta omedelbart läkare och ta med dig förpackningen med Xadago.

#### **Om du har glömt att ta Xadago**

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Ta inte den glömda dosen och ta nästa dos samma tid som du normalt tar den.

#### **Om du slutar att ta Xadago**

Sluta inte ta Xadago utan att först tala med läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotek.

### **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Kontakta läkare vid hypertensiv kris (väldigt högt blodtryck, kollaps), malignt neuroleptikasyndrom (förvirring, svettning, muskelstelhet, hög kroppstemperatur, ökade nivåer av kreatinkinas i blodet), serotonin syndrom (förvirring, högt blodtryck, muskelstelhet, hallucinationer) och lågt blodtryck.

Följande biverkningar har rapporterats hos patienter i ett medel till sent stadium av Parkinsons sjukdom (patienter som tog safinamid som tilläggsterapi till levodopa enbart eller i kombination med andra läkemedel mot Parkinsons sjukdom):

**Vanliga** (kan drabba upp till 1 av 10 personer): sömnlöshet, svårigheter att utföra frivilliga rörelser, sömnighet, yrsel, huvudvärk, förvärrad Parkinsons sjukdom, grumling av ögats lins, blodtrycket faller när man reser sig upp till stående läge, illamående, falltendens.

**Mindre vanliga** (kan drabba upp till 1 av 100 personer): urininfektion, hudcancer, låg järnhalt i ditt blod, lågt antal vita blodkroppar, onormala röda blodkroppar, minskad aptit, höga blodfetter, ökad

aptit, högt blodsocker, se saker som inte finns där, nedstämdhet, onormala drömmar, rädsla och oro, förvirringstillstånd, humörsvägningar, ökat sexintresse, onormala tankar och upplevelser, rastlöshet, sömnrubbing, domning, ostadighet, känsselförlust, ihållande onormal muskelsammandragning, huvudobehag, talsvårigheter, svimning, nedsatt minnesförmåga, dimsyn, synfälsbortfall, dubbelseende, ljuskänslighet, sjukdomar i det ljuskänsliga skiktet på ögats baksida, ögonrodnad, ökat tryck i ögat, känsla av att rummet snurrar, känsla av att hjärtat slår, snabb hjärtrytm, oregelbunden hjärtrytm, långsam hjärtrytm, högt blodtryck, lågt blodtryck, vener som blir stora och vridna, hosta, andnöd, rinnsnuva, förstoppning, sura uppstötningar, kräkning, muntorrhet, diarré, buksmärta, magkatarr, gaser, känsla av uppblåsthet, dreglande, sår i munnen, svettningar, generaliserad klåda, känslighet för ljus, hudrodnad, ryggsmärta, ledvärk, kramp, stelhet, smärta i ben eller armar, muskelsvaghet, tyngdkänsla, ökad urineringsnatttid, smärta vid urineringsnatttid, svårighet att ha sex hos män, trötthet, svaghetskänsla, ostadig gång, fotsvullnad, smärta, värmekänsla, lägre vikt, högre vikt, onormala blodtester, högt blodfettvärde, ökat blodsocker, onormalt EKG, onormalt leverfunktionstest, onormalt urintest, minskat blodtryck, ökat blodtryck, onormalt ögonstest, fraktur i foten.

**Sällsynta** (kan drabba upp till 1 av 1 000 personer): lunginflammation, hudinfektion, halsont, näsallergi, tandinfektion, virusinfektion, hudförändringar/hudväxter som inte är cancer, onormala vita blodkroppar, allvarlig viktnedgång och svaghet, ökat kalium i blodet, okontrollerbara begär, grumlat medvetande, förvirring, felaktig uppfattning av bilder, minskat sexintresse, tankar man inte kan bli av med, känsla av att någon är ute efter dig, tidig sädesuttömning, okontrollerbart behov av att sova, rädsla för sociala situationer, självmordstankar, klumpighet, lätt distraherad, förlust av smaksinne, svaga/långsamma reflexer, strålade smärta i benen, konstant behov av att röra på benen, sömnlöshet, ögonstörningar, progressiv nedsättning av synen på grund av diabetes, ökat tårflöde, nattblindhet, vindögdhed, hjärtattack, sammandragning/förträngning av blodkärl, allvarligt högt blodtryck, sammandragning av bröstkorgen, svårigheter att tala, svårigheter att/ont att svälja, peptiskt sår, kväljningar, magblödning, gulsot, håravfall, blåsor, hudallergi, hudsjukdomar, blåmärken, fjällande hud, nattsvettningar, hudsmärta, missfärgning av huden, psoriasis, flagnande hud, inflammation i ryggleder på grund av autoimmun sjukdom, smärta i sidorna, svullnad av leder, muskuloskeletal smärta, muskelsmärta, nacksmärta, ledvärk, cysta i leden, okontrollerbart behov av att urinera, ökad urineringsnatttid, varceller i urinen, urintvekan, prostataproblem, bröstsmärta, minskad läkemedelseffekt, läkemedelsintolerans, köldkänsla, allmän sjukdomskänsla, feber, torrhet i hud, ögon och mun, onormala blodtester, blåsljud i hjärtat, onormala hjärttester, blåmärke/svullnad efter skada, blockering av blodkärl på grund av fett, huvudskada, munskada, skelettskada, spelberoende.

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotek. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Xadago ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blister efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur kan kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

- Den aktiva substansen är safinamid. Varje tablett innehåller 50 mg eller 100 mg safinamid (som metansulfonat).
- Övriga innehållsämnen är:
  - Tablettens kärna: mikrokristallin cellulosa, krospovidon typ A, magnesiumstearat, kolloidal vattenfri kiseldioxid.
  - Tablettens dragering: hypromellos, makrogol 6000, titandioxid (E171), röd järnoxid (E172), kaliumaluminiumsilikat (E555).

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Xadago 50 mg är orange- till kopparfärgade, runda, bikonkava filmdragerade tabletter med en diameter på 7 mm med metallglänsande yta och prägling med styrkan ”50” på en sida av tabletten.

Xadago 100 mg är orange- till kopparfärgade, runda, bikonkava filmdragerade tabletter med en diameter på 9 mm med metallglänsande yta och prägling med styrkan ”100” på en sida av tabletten.

Xadago levereras i förpackningar som innehåller 14, 28, 30, 90 eller 100 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **Innehavare av godkännande för försäljning**

Zambon S.p.A.  
Via Lillo del Duca 10  
20091 Bresso (MI)  
Italien  
Tfn: +39 02665241  
Fax: +39 02 66501492  
e-post: info.zambonspa@zambongroup.com

### **Tillverkare**

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

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**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/  
Hireland/Ísland/Κύπρος/Latvija/ Malta/Polska/  
România**  
Zambon S.p.A.  
Тел./Tel/Τηλ/Šimi: + 39 02665241

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

**Danmark/Norge/Suomi/Finland/Sverige**  
Zambon Sweden, Filial of Zambon Nederland B.V.  
Tlf/Puh/Tel: + 46 10 33 50 800

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

**Deutschland/Österreich**  
Zambon GmbH  
Tel: 00800 92626633

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

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

**Hrvatska/Slovenija**  
SALUS, Veletrgovina, d.o.o.  
Tel: + 386 1 5899 100

**Česká republika**  
Desitin Pharma spol. s r.o.  
Tel: + 420 222 245 375

**Slovenská republika**  
Desitin Pharma s.r.o.  
Tel: + 421 2 5556 3810

**Ελλάδα**  
Innovis Pharma A.E.B.E.  
ηλ: + 30 216 200 5600

**Lietuva**  
UAB „Norameda“  
el: + 370 5 2306499

**Magyarország**  
Richter Gedeon Nyrt.  
el.: +36 1 505 7032

**Denna bipacksedel ändrades senast.**

**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:  
<http://www.ema.europa.eu/>.