

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xadago 50 mg tablett, filmdrasjert
Xadago 100 mg tablett, filmdrasjert

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Xadago 50 mg tablett, filmdrasjert

Hver filmdrasjerte tablett inneholder safinamidmetansulfonat som tilsvarer 50 mg safinamid.

Xadago 100 mg tablett, filmdrasjert

Hver filmdrasjerte tablett inneholder safinamid metansulfonat som tilsvarer 100 mg safinamid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett)

Xadago 50 mg tablett, filmdrasjert

Oransje til kopperfarget, rund, bikonkav, filmdrasjert tablett på 7 mm diameter med metallglans, preget med styrken "50" på den ene siden av tablett.

Xadago 100 mg tablett, filmdrasjert

Oransje til kopperfarget, rund, bikonkav, filmdrasjert tablett på 9 mm diameter med metallglans, preget med styrken "100" på den ene siden av tablett.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Xadago er indisert til voksne med idiopatisk Parkinsons sykdom (*Parkinson's disease*, PD) som tilleggshandling til en stabil dose av levodopa (L-dopa) alene eller i kombinasjon med andre PD-legemidler hos pasienter med fluktuasjoner i middels til sent stadium.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Behandlingen med safinamid bør begynne med 50 mg per dag. Den daglige dosen kan økes til 100 mg/dag på bakgrunn av individuelle kliniske behov.
Hvis en dose glemmes, skal neste dose tas til vanlig tid neste dag.

Eldre

Det kreves ingen doseendring for eldre pasienter.

Erfaring med bruk av safinamid hos pasienter som er eldre enn 75 år er begrenset.

Nedsatt leverfunksjon

Bruk av safinamid hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon er kontraindisert (se pkt. 4.3). Ingen dosejustering er påkrevd hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon. Den laveste dosen på 50 mg/dag anbefales for pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Hvis pasientens tilstand forverrer seg fra moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon, skal safinamid seponeres (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen doseendringer er påkrevd for pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av safinamid hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Safinamid skal tas med vann.

Safinamid kan tas med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Samtidig behandling med andre monoaminoksidase-hemmere (MAO-hemmere) (se pkt. 4.4 og 4.5).

Samtidig behandling med petidin (se pkt. 4.4 og 4.5).

Bruk hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Bruk hos pasienter med albinisme, retinal degenerering, uveitt, arvelig retinopati eller alvorlig progressiv diabetisk retinopati. (se pkt. 4.4 og 5.3).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generell advarsel

Generelt sett kan safinamid brukes med selektive serotoninreopptakshemmere (*Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors*, SSRI) i laveste effektive dose og med oppmerksomhet på serotonerge symptomer. Spesielt bør samtidig bruk av safinamid og fluoksetin eller fluvoksamin unngås, eller hvis samtidig behandling er nødvendig, bør disse legemidlene brukes i lave doser (se pkt. 4.5). En utvaskingsperiode som tilsvarer 5 ganger halveringstiden til tidligere brukt SSRI bør vurderes før oppstart av behandling med safinamid.

Det må gå minst 7 dager mellom seponering av safinamid og initiering av behandling med MAO-hemmere eller petidin (se pkt. 4.3 og 4.5).

Når safinamid administreres samtidig med legemidler som er BCRP-substrater, se preparatomtalen for det gjeldende legemidlet.

Nedsatt leverfunksjon

Det bør utvises forsiktighet ved oppstart av behandling med safinamid hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Dersom pasientenes tilstand forverres fra moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon, bør behandling med safinamid stoppes (se pkt. 4.2, 4.3 og pkt. 5.2).

Mulighet for retinal degenerasjon hos pasienter med tidligere netthinnesykdom

Safinamid bør ikke gis til pasienter med oftalmologisk historie som medfører økt risiko for mulige retinale virkninger (for eksempel familiehistorie med arvelig netthinnesykdom eller historie med uveitt), se pkt. 4.3 og 5.3.

Impulskontrollforstyrrelser (ICD)

Impulskontrollforstyrrelser kan oppstå hos pasienter som behandles med dopaminagonister og/eller dopaminerge behandlinger. Noen tilfeller av ICD er også observert med andre MAO-hemmere. Safinamid-behandling har ikke vært forbundet med økt forekomst av ICD.

Pasienter og pleiere bør gjøres oppmerksomme på de atferdsmessige symptomene ved ICD som er observert hos pasienter som ble behandlet med MAO-hemmere, inkludert tilfeller med tvangshandlinger, tvangstanker, patologisk gambling, økt libido, hyperseksualitet, impulsiv atferd og tvangsmessig pengebruk eller kjøp.

Dopaminerge bivirkninger

Safinamid brukt som et supplement til levodopa kan potensierte bivirkningene av levodopa, og preeksisterende dyskinesi kan forverres og nødvendiggjøre reduksjon av levodopa. Denne virkningen ble ikke sett da safinamid ble brukt som et supplement til dopaminagonister hos PD-pasienter i et tidlig stadium.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

In vivo og *in vitro* farmakodynamiske legemiddel interaksjoner

MAO-hemmere og petidin

Safinamid skal ikke gis sammen med andre MAO-hemmere (inkludert moklobemid) fordi det kan være en risiko for ikke-selektiv MAO-hemming som kan føre til hypertensiv krise (se pkt. 4.3).

Alvorlige bivirkninger har blitt rapportert ved samtidig bruk av petidin og MAO-hemmere. Siden dette kan være en gruppevirkning, er samtidig administrasjon av safinamid og petidin kontraindisert (se pkt. 4.3).

Det har vært rapportert legemiddelinteraksjoner ved samtidig bruk av MAO-hemmere og sympatomimetiske legemidler. På bakgrunn av den MAO-hemmende aktiviteten til safinamid må forsiktighet utvises ved samtidig bruk av safinamid og sympatomimetika som finnes i nasale og orale slimhinneavsvellende midler eller forkjølelsespreparater som inneholder efedrin eller pseudoefedrin (se pkt. 4.4).

Dekstrometorfan

Det har vært rapportert legemiddelinteraksjoner ved samtidig bruk av dekstrometorfan og ikke-selektive MAO-hemmere. På bakgrunn av den MAO-hemmende aktiviteten til safinamid, er samtidig administrasjon av safinamid og dekstrometorfan ikke anbefalt, eller hvis samtidig behandling er nødvendig, bør det brukes med forsiktighet (se pkt. 4.4).

Antidepressiva

Samtidig bruk av safinamid og fluoksetin eller fluvoksamin bør unngås (se pkt. 4.4). Denne forholdsregelen er basert på forekomsten av alvorlige reaksjoner (for eksempel serotoninisyndrom), som selv om det er sjeldent, har forekommet når SSRI og deksstrometorfan har blitt brukt med MAO-hemmere. Om det er nødvendig å bruke disse legemidlene samtidig skal, laveste effektive dose brukes. En utvaskingsperiode som tilsvarer fem ganger halveringstiden til den tidligere brukte SSRI, bør vurderes før oppstart av behandling med safinamid.

Alvorlige bivirkninger er blitt rapportert ved samtidig bruk av selektive serotonin-reopptakshemmere (SSRI), serotonin/noradrenalin-reopptakshemmere (*Serotonin–Norepinephrine Reuptake Inhibitors*, SNRI), trisykliske/tetrasykliske antidepressiva og MAO-hemmere (se pkt. 4.4). På bakgrunn av den selektive og reversible MAO-B-hemmende aktiviteten til safinamid, kan antidepressiva gis, men skal brukes ved den laveste nødvendige dosen.

In vivo og in vitro farmakokinetiske legemiddel interaksjoner

Safinamid kan gi forbigående hemming av BCRP *in vitro*. I legemiddelinteraksjonsstudier hos mennesker ble det observert en svak interaksjon med rosuvastatin (AUC økning mellom 1,25- og 2,00-dobling), men ingen betydelig interaksjon ble funnet med diklofenak. Det anbefales å overvåke pasienter når safinamid tas sammen med legemidler som er BCRP-substrater (for eksempel rosuvastatin, pitavastatin, pravastatin, ciprofloksacin, metotreksat, topotekan, diklofenak eller glyburid) og å se deres preparatomtaler for å bestemme om det er nødvendig med en dosejustering.

Safinamid blir nesten utelukkende eliminert via metabolisering, i stor grad av høykapasitetsamidaser som ennå ikke har blitt karakterisert. Safinamid blir hovedsakelig eliminert via urinen. I humane levermikrosomer (HLM), ser det ut til at N-dealkyleringstrinnet ble katalysert av CYP3A4, da en safinamidclearance i HLM ble 90 % hemmet av ketokonazol.

Safinamid hemmer OCT1 *in vitro* ved klinisk relevante konsentrasjoner i portvenen. Forsiktighet er derfor nødvendig når safinamid tas samtidig med legemidler som er OCT1-substrater og har T_{max} lik safinamid (2 timer) (f.eks. metformin, aciklovir, ganciklovir), siden konsekvensen kan være økt eksponering for disse substratene.

Metabolitten NW-1153 er et substrat for OAT3 ved klinisk relevante konsentrasjoner. OAT3-hemmende legemidler gitt samtidig med safinamid kan redusere clearance av NW-1153, det kan med andre ord øke den systemiske eksponeringen. Den systemiske eksponeringen for NW-1153 er lav (1/10 av uendret safinamid). Denne potensielle økningen er mest sannsynlig uten klinisk relevans siden NW-1153, det første produktet i metaboliseringsmekanismen, blir videre omdannet til sekundære og tertiære metabolitter.

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført med voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Safinamid bør ikke gis til fertile kvinner med mindre de bruker sikker prevensjon.

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av safinamid hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se punkt 5.3). Xadago er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Amming

Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data på dyr har vist ekskresjon av safinamid i melk (se pkt. 5.3 for detaljer).

Risiko for et ammet barn kan ikke utelukkes. Xadago bør ikke brukes under amming.

Fertilitet

Dyrestudier indikerer at safinamid-behandling er forbundet med bivirkninger på hunnrotters reproduksjonsevne og på sædkvaliteten. Hannrotters fertilitet blir ikke påvirket (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Døsighet og svimmelhet kan forekomme under behandling med safinamid, og derfor bør pasientene advares mot å bruke farlige maskiner, inkludert motorkjøretøyer, inntil de er relativt sikre på at safinamid ikke påvirker dem negativt.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Dyskinesi var den vanligste bivirkningen rapportert hos safinamid-pasienter når det ble brukt i kombinasjon med L-dopa alene eller i kombinasjon med andre PD-behandlinger.

Alvorlige bivirkninger er kjent ved samtidig bruk av SSRI, SNRI, trykkløslige/tetrasykliske antidepressiva og MAO-hemmere, som hypertensiv krise (høyt blodtrykk, kollaps), nevroleptisk malignt syndrom (forvirring, svetting, muskelstivhet, hypertermi, økt CPK), serotonergt syndrom (forvirring, høyt blodtrykk, muskelstivhet, hallusinasjoner) og hypotensjon. Med MAO-hemmere har det vært rapportert interaksjoner ved samtidig bruk av sympatomimetiske legemidler.

Impulskontrollforstyrrelser: patologisk spilleavhengighet, økt libido, hyperseksualitet, tvangsmessig forbruk eller kjøp, overspising og tvangsmessig spising kan forekomme hos pasienter som behandles med dopaminagonister og/eller får dopaminerende behandlinger.

Tabulert liste over bivirkninger

Tabellen nedenfor omfatter alle bivirkninger i kliniske forsøk hvor bivirkningene ble ansett å være behandlingsrelaterte.

Bivirkninger er rangert etter frekvens ved bruk av følgende konvensjoner: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $<1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $<1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $<1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Organklasser	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
Infeksiøse og parasittære sykdommer			Urinveisinfeksjon	Bronkopneumoni, furunkel, nasofaryngitt, pyoderma, rhinitt, tanninfeksjon, virusinfeksjon
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)			Basalcellekarsinom	Akrokordon, melanocytisk naevus, seborreisk keratose, hudpapillon
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Anemi, leukopeni, unormale røde blodlegemer	Eosinofili, lymfopeni
Psykiatriske lidelser		Søvnløshet	Hallusinasjoner, depresjon, unormale drømmer, angst, forvirringstilstand, affektiv labilitet, økt libido, psykotiske lidelser, rastløshet, søvnforstyrrelser	Psykiatriske lidelser, delirium, desorientering, illusjoner, impulsiv atferd, tap av libido, tvangstanker, paranoia, for tidlig sædavgang, søvnanfall, sosial fobi, selvmordstanker
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			Nedsatt appetitt, hypertriglyseridemi, økt appetitt, hyperkolesterolemia, hyperglykemi	kakeksi, hyperkalemi
Nevrologiske sykdommer		Dyskinesi, søvnighet, svimmelhet, hodepine, Parkinsons sykdom	Parestesi, balanseforstyrrelser, hypoestesi, dystoni, ubehag i hodet, dysartri, synkope, kognitive forstyrrelser	Unormal koordinasjon, oppmerksomhetsforstyrrelse, smaksforstyrrelser, hyporefleks, radikulærsmerte, rastløse ben-syndrom, sedasjon
Øyesykdommer		Katarakt	Tåkesyn, skotom, dobbeltsyn, lysskyhet, retinal sykdom, konjunktivitt, glaukom	Amblyopi, kromatopsi, diabetisk retinopati, erytropsi, blødninger i øyet, øyesmerter, øyelokkødem, hypermetropi, kreatitt, økt tåreflod, nattblindhet, papillødem, presbyopi, skjeling
Sykdommer i øre- og labyrint			Vertigo	

Organklasser	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
Hjertesykdommer			Palpitasjoner, takykardi, sinusbradykardi, arytmi	Myokardinfarkt
Karsykdommer		Ortostatisk hypotensjon	Hypertensjon, hypotensjon, åreknuter	Arteriespasmer, arteriosklerose, hypertensjonskrise
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			Hoste, dyspné, rhinoré	Bronkospasme, dysfoni, orofaryngeal smerte, orofaryngeal spasme
Gastrointestinale sykdommer		Kvalme	Forstoppelse, dyspepsi, oppkast, tørr munn, diaré, abdominale smerter, gastritt, flatulens, oppblåst mage, hypersekresjon av spytt, gastroøsofageal reflukssykdom, aftøs stomatitt	Magesår, brekninger, øvre gastrointestinal blødning
Sykdommer i lever og galleveier				Hyperbilirubinemi
Hud- og underhudssykdommer			Hyperhidrose, generell pruritt, fotosensitivitetsreaksjoner, erythema	Alopesi, blemmer, kontaktdermatitt, dermatose, ekkymose, lichenoid keratose, nattesvette, smerte i huden, endret pigmentering, psoriasis, seborreisk eksem
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			Ryggsmerter, leddsmerter, muskelspasmer, muskelstivhet, smerter i armer, muskelsvakhet, tyngdefølelse	Ankyloserende spondylitt, flanksmerter, hevelse i ledd, muskel og skjellet smerter, myalgi, nakkesmerter, artrose, synovial cyste
Sykdommer i nyre og urinveier			Nokturi, dysuri	Økt miksjon, polyuri, pyuri, urinhesitasjon
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			For tidlig sædavgang	Benign prostatahyperplasi, brystsmerter
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			Tretthet, asteni, gangforstyrrelse, perifert ødem, smerter, varmekfølelse	Redusert legemiddelvirkning, legemiddelintoleranse, kuldefølelse, sykdomsfølelse, pyreksi, xerose

Organklasser	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
Undersøkelser			Vektøkning, vektreduksjon, økt blodkreatininfosfo kinase, økte blodtriglyserider, økt blodsukker, urinsyre i blodet, økt alkalisk fosfatase, økt blodbikarbonat, forhøyet kreatinin, QT-forlengelse ved EKG, unormal leverfunksjonstest, unormal urinanalyse, økt blodtrykk, redusert blodtrykk, unormale oftalmiske diagnoseprosedyrer	Redusert blodkalsium, redusert blodkalium, redusert kolesterol, økt kroppstemperatur, hjertebilyd, unormal kardi EKG, redusert hematokrit, redusert hemoglobin, redusert internasjonal normalisert ratio, reduserte lymfocytter, redusert antall trombocytter, økte lipoproteiner med svært lav tetthet
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		Fall	Fotbrudd	Kontusjon, fettemboli, hodeskader, munnskader, skjelettskader
Sosiale forhold				Gambling

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Dyskinesi forekom tidlig i behandlingen, ble betraktet som "alvorlig", førte til seponering hos svært få pasienter (ca. 1,5%), og krevde ikke dosereduksjon hos noen pasienter.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Hos én pasient som man mistenkte brukte mer enn den daglige foreskrevne dosen på 100 mg i én måned, ble det rapportert symptomer på forvirring, søvnighet, glemsomhet og utvidede pupiller. Disse symptomene forsvant ved seponering av legemidlet, uten sekvele.

Det forventede hendelsesmønsteret eller symptomer som oppstår etter tilsiktet eller utilsiktet overdose med safinamid, er slike som er relatert til de farmakodynamiske profilene: MAO-B-hemming med aktivitetsavhengig hemming av Na⁺-kanaler. Symptomene på en for sterk MAO-B-hemming (økt dopaminnivå) kan omfatte kraftig hypertensjon, ortostatisk hypotensjon, hallusinasjoner, agitasjon, kvalme, oppkast og dyskinesi.

Det finnes ingen kjent antidot mot safinamid eller noen spesifikk behandling for safinamid-overdose. Hvis en betydelig overdose forekommer, skal safinamid-behandlingen stoppes og støttebehandling bør administreres som klinisk indisert.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiparkinsonmiddel, monoaminoksidase-B-hemmere, ATC-kode: N04BD03.

Virkningsmekanisme

Safinamid fungerer gjennom både dopaminerge og ikke-dopaminerge virkningsmekanismer. Safinamid er en høyst selektiv og reversibel MAO-B-hemmer som forårsaker økt ekstracellulært nivå av dopamin i striatum. Safinamid er forbundet med tilstandsavhengig hemming av spenningsavhengige natrium-kanaler (Na^+) og modulasjon av stimulert frigivelse av glutamat. Det er ikke fastslått i hvilken grad de ikke-dopaminerge virkninger bidrar til den samlede effekten.

Farmakodynamiske effekter

Farmakokinetiske (*Pharmacokinetics*, PK) populasjonsmodeller utviklet fra studier med pasienter med Parkinsons sykdom tyder på at de farmakokinetiske og farmakodynamiske virkningene av safinamid ikke var avhengig av alder, kjønn, vekt, nyrefunksjon og eksponering for levodopa, noe som indikerer at dosejustering ikke vil være nødvendig, basert på disse variablene.

Samlede analyser av bivirkningsdata fra placebokontrollerte studier av pasienter med Parkinsons sykdom indikerer at samtidig administrasjon av safinamid, sammen med en bred kategori av vanlig brukte legemidler i denne pasientpopulasjonen (antihypertensive betablokkere, kolesterolsenkende midler, ikke-steroidale anti-inflammatoriske legemidler, protonpumpehemmere, antidepressiva osv.) ikke var forbundet med noen risiko for bivirkninger. Studier ble ikke stratifisert for samtidige legemidler, og ingen randomiserte interaksjonsstudier ble utført for disse legemidlene,

Klinisk effekt

Studier av PD-pasienter i middels til sent stadium

Effekten av safinamid som tilleggsbehandling hos pasienter i sent stadium av PD (LSPD) med motoriske fluktuasjoner, som fikk L-dopa alene eller i kombinasjon med andre PD-legemidler, ble evaluert i to dobbeltblinde, placebo-kontrollerte studier: Studien SETTLE (studie 27919; 50-100 mg/dag; 24 uker) og studie 016/018 (50 og 100 mg/dag; 2-årig dobbeltblind, placebo-kontrollert studie).

Den primære effektparameteren var endringen fra baselinje til slutt punkt i ”ON-tid uten problemfylt dyskinesi”.

Sekundære effektparametre inkluderte OFF-tid, UPDRS II og III (Unified Parkinson’s Disease Rating Scale – del II og III), og CGI-C (Clinical Global Impression of Change).

Både SETTLE og studie 016/018 indikerte betydelig overlegenhet av safinamid i sammenligning med placebo, ved måldosene på 50 og 100 mg/dag for de primære og utvalgte sekundære effektvariablene, slik som oppsummert i tabellen nedenfor. Effekten ved ON-tid ble opprettholdt på slutten av den 24-

måneders dobbeltblinde behandlingsperioden for begge safinamiddoser, sammenlignet med placebo.

Studie	016 (24 uker)			016/018 (2 år)			27919 (SETTLE) (24 uker)	
Dose (mg/dag) (a)	Placebo	Safinamid		Placebo	Safinamid		Placebo	Safinamid
		50	100		50	100		50-100 (d)
Randomisert	222	223	224	222	223	224	275	274
Alder (år) (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)
PD-varighet (år) (b)	8,4 (3,8)	7,9 (3,9)	8,2 (3,8)	8,4 (3,8)	7,9 (3,9)	8,2 (3,8)	9,0 (4,9)	8,9 (4,4)
ON-tid uten problemfylt dyskinesi (t) (c)								
Baselinje (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)
Endring LSM (SE)	0,5 (0,2)	1,0 (0,2)	1,2 (0,2)	0,8 (0,2)	1,4 (0,2)	1,5 (0,2)	0,6 (0,1)	1,4 (0,1)
LS diff 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-verdi		0,005 4	0,000 2		0,0110	0,0028		<0,0001
OFF-tid (t) (c)								
Baselinje (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)
Endring LSM (SE)	-0,8 (0,20)	-1,4 (0,20)	-1,5 (0,20)	-1,0 (0,20)	-1,5 (0,19)	-1,6 (0,19)	-0,5 (0,10)	-1,5 (0,10)
LS diff 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-verdi		0,000 2	<0,00 01		0,0028	0,0003		<0,0001
UPDRS III (c)								
Baselinje (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)
Endring LSM (SE)	-4,5 (0,83)	-6,1 (0,82)	-6,8 (0,82)	-4,4 (0,85)	-5,6 (0,84)	-6,5 (0,84)	-2,6 (0,34)	-3,5 (0,34)
LS diff vs placebo		-1,6	-2,3		-1,2	-2,1		-0,9
95 % CI		[-3,0, -0,2]	[-3,7, -0,9]		[-2,6, 0,2]	[-3,5, -0,6]		[-1,8, 0,0]
p-verdi		0,020 7	0,001 0		0,0939	0,0047		0,0514
UPDRS II (c)								
Baselinje (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)
Endring 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)

Studie	016 (24 uker)			016/018 (2 år)			27919 (SETTLE) (24 uker)	
Dose (mg/dag) (a)	Placebo	Safinamid		Placebo	Safinamid		Placebo	Safinamid
		50	100		50	100		50-100 (d)
LS diff vs placebo		-0,7	-1,1		-0,6	-1,1		-0,4
95 % CI		[-1,3, -0,0]	[-1,7, -0,5]		[-1,3, 0,0]	[-1,8, -0,4]		[-0,9, 0,0]
p-verdi		0,0367	0,0007		0,0676	0,0010		0,0564
"Responder"-analyser (post-hoc) (e) n(%)								
ON-tidsøkning ≥ 60 minutter	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-verdi		0,0233	0,0122		0,0308	0,1481		0,0013
≥ 60 minutter øker ON-tid og reduseres i OFF-tid og ≥ 30 % forbedring 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-verdi		0,0216	0,0061		0,0671	0,0827		0,0017
CGI-C: pasienter som var bedre/mye bedre	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-verdi (E)		0.0017	0.0002		0.0962	0.0575		<0.0001
(a) Daglig måldose, (b) Gjennomsnitt (SD), (c) analysepopulasjon (mITT); MMRM-modell for endring fra baselinje til slutt punkt inkluderer behandling, region og visit som faste effekter, samt baselinje verdi som en kovariat; (d) måldose på 100 mg/dag; e) analysepopulasjon (mITT); data er presentert som andel (prosentvis) pasienter i hver gruppe som oppfyller respondentdefinisjonen; (f) chi-kvadrattest av odds ratio for behandlingsgruppene i forhold til placebo ved hjelp av logistisk modell, med faste effekter for behandling og land. SE standardfeil, SD standardavvik, LSM minste kvadraters gjennomsnitt, LS diff. minste kvadraters differanse mot placebo mITT-population: Studie 016/018 - Placebo (n = 212), safinamid 50 mg/dag (n = 217) og 100 mg/dag (n = 216), og SETTLE- - Placebo (n = 270), safinamid 50-100 mg/dag (n = 273).								

Pediatrisk populasjon

De farmakodynamiske virkningene av safinamid har ikke blitt vurdert hos barn og ungdom.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Safinamid-absorpsjonen er rask etter oral enkeltdose og gjentatt dosering, og $T_{\max}$ nås i tidsområdet 1,8-2,8 t etter dosering under fastende forhold. Den absolutte biotilgjengeligheten er høy (95 %), noe som viser at safinamid blir nesten fullstendig absorbert etter oral administrasjon og førstepassasjemetabolismen er ubetydelig. Den høye absorpsjonen klassifiserer safinamid som en høyst permeabel substans.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet (V_{ss}) er omtrent 165 L, som er 2,5 ganger kroppsvolumet, som indikerer utstrakt ekstravaskulær distribusjon av safinamid. Total clearance ble fastsatt til 4,6 l/t, som klassifiserer safinamid som en substans med lav clearance.

Plasmaproteinbindingen av safinamid er 88-90 %.

Biotransformasjon

Hos mennesker blir safinamid nesten utelukkende eliminert via metabolisering (urinutskillelsen av uendret safinamid var < 10 %) mediert hovedsakelig gjennom høykapasitetsamidaser, som fortsatt ikke har blitt karakterisert. In vitro-forsøk indikerte at hemming av amidaser i humane hepatocytter førte til fullstendig undertrykkelse av NW-1153-dannelsen. Amidase som finnes i blod, plasma, serum, kunstig magesaft og kunstig tarmvæske, så vel som menneskelige karboksylesteraser hCE-1 og hCE-2, er ikke ansvarlig for biotransformasjon av safinamid til NW-1153. Amidase FAAH var i stand til å katalysere dannelsen av NW-1153 kun i liten grad. Det er derfor sannsynlig at andre amidaser er involvert i konverteringen til NW-1153. Safinamids metabolisme er ikke avhengig av cytokrom P450 (CYP)-baserte enzymer.

Klarlegging av metabolittstrukturen viste at safinamid har tre metaboliseringsmekanismer. Hovedmekanismen involverer hydrolyttisk oksidering av amid-delen som fører til den primære metabolitten "safinamid-syre" (NW-1153). En annen mekanisme involverer oksidativ spalting av eterbindingen som gir "O-debenzylert safinamid" (NW-1199). Den "N-dealkylerte syren" (NW-1689) dannes ved oksidativ spalting av amin-binding i enten safinamid (underordnet) eller den primære safinamidsyre-metabolitten (NW-1153) (overordnet). "N-dealkylert syre" (NW-1689) gjennomgår konjugering med glukuronsyre, som gir acylglukuronid. Ingen av disse metabolittene er farmakologisk aktive.

Safinamid ser ikke ut til å medføre signifikant induksjon eller hemming av enzymer ved klinisk relevante systemiske konsentrasjoner. In vitro metabolismestudier indikerer at det ikke er noen betydningsfull induksjon eller hemming av cytokrom P450, CYP2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A3/5 i konsentrasjoner som er relevante ($C_{\max}$ for fritt safinamid på 0,4 μM ved 100 mg/dag) hos mennesker. Dedikerte legemiddelinteraksjonsstudier, utført med ketokonazol, L-dopa og CYP1A2- og CYP3A4-substrater (koffein og midazolam) viste ingen klinisk signifikant effekt på farmakokinetikken til safinamid, eller L-dopa, koffein og midazolam.

En massebalansestudie viste at plasma $\text{AUC}_{0-24\text{t}}$ for uendret ^{14}C -safinamid, utgjorde omtrent 30 % av den totale radioaktivitets $\text{AUC}_{0-24\text{t}}$ som indikerer en omfattende metabolisme.

Transportører

Foreløpige *in vitro*-studier har vist at safinamid ikke er et substrat for transportørene P-gp, BCRP, OAT1B1, OAT1B3, OATP1A2 eller OAT2P1. Metabolitten NW-1153 er ikke et substrat for OCT2 eller OAT1, men det er substrat for OAT3. Denne interaksjonen har potensiale til å redusere clearance av NW-1153 og øke eksponeringen; men den systemiske eksponeringen for NW-1153 er lav (1/10 av uendret safinamid), og siden det metaboliseres til sekundære og tertiære metabolitter er det lite sannsynlig å ha noen klinisk relevans.

Safinamid gir forbigående hemming av BCRP i tynntarmen (se pkt. 4.5). I en konsentrasjon på 50 µM hemmet safinamid OATP1A2 og OAT2P1. Den relevante plasmakonsentrasjonen av safinamid er vesentlig lavere, og derfor er en klinisk relevant interaksjon med samtidig administrerte substrater av disse transportørene usannsynlig. NW-1153 er ikke en hemmer av OCT2, MATE1, eller MATE2-K i til konsentrasjoner på opptil 5 µM.

Linearitet/ikke-linearitet

Farmakokinetikken til safinamid er lineær etter enkeltdose og gjentatte doser. Ingen tidsavhengighet ble observert.

Eliminasjon

Safinamid gjennomgår nesten fullstendig metabolsk transformasjon (< 10 % av den administrerte dosen ble funnet uendret i urinen). Substansrelatert radioaktivitet ble for det meste utskilt i urin (76 %) og bare i liten grad i avføring (1,5 %) etter 192 timer. Den terminale halveringstiden for eliminering av total radioaktivitet var omtrent 80 timer.

Halveringstiden til safinamid er 20 timer. Stabil tilstand nås innen én uke.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Safinamid-eksponering hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon økte marginalt (30 % i AUC), mens eksponering hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon økte med omtrent 80 % (se pkt. 4.2).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon endret ikke eksponeringen for safinamid, sammenlignet med friske personer (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Degenerering av retina ble observert hos gnagere etter gjentatt safinamid-dosering og resulterte i systemisk eksponering som var lavere enn den forventede systemiske eksponeringen hos pasienter som gis maksimal behandlingsdose. Ingen degenerering av retina ble observert hos aper til tross for høyere systemisk eksponering enn hos gnagere eller hos pasienter som fikk maksimal dose til mennesker.

Langvarige studier på dyr har vist krampetrekninger (1,6 til 12,8 ganger human klinisk eksponering, basert på plasma AUC). Leverhypertrofi og fettendringer ble bare sett i lever hos gnagere ved eksponeringer tilsvarende som hos for mennesker. Fosfolipidose ble sett hovedsakelig i lungene til gnagere (ved eksponeringer tilsvarende som hos mennesker) og aper (ved 12 ganger høyere eksponering enn hos mennesker).

Safinamid viste ikke gentoksisk potensiale i in vivo-systemer og i flere in vitro-systemer der man bruker bakterier eller pattedyrceller.

Resultatene fra karsinogenitetsstudier med mus og rotter viste ingen evidens for tumorigent potensiale, relatert til safinamid ved systemiske eksponeringer på opptil henholdsvis 2,3 til 4,0 ganger høyere enn den forventede systemiske eksponeringen hos pasienter som blir gitt maksimal behandlingsdose.

Fertilitetsstudier av hannrotter viste redusert antall implantasjoner og corpora lutea ved eksponeringer i overkant av 3 ganger forventet human eksponering. Hannrotter viste mindre unormal morfologi og redusert sædcellehastighet ved eksponeringer i overkant av 1,4 ganger forventet human eksponering. Hannrotters fertilitet ble ikke påvirket.

I studier av embryoføtal utvikling hos rotter og kaniner ble misdannelse induisert ved safinamid-eksponeringer som var henholdsvis 2 og 3 ganger høyere enn human klinisk eksponering. Kombinasjonen av safinamid og levodopa/karbidopa førte til tilleggseffekter i embryo/foster-utviklingsstudier med høyere forekomst av føtale skjelettanomaliteter enn det som er sett ved behandling med hvert av legemidlene.

I en pre- og postnatal utviklingsstudie av rotter ble rotteungers dødelighet, mangel på melk i magen og neonatal levertoksisitet observert ved dosenivåer tilsvarende forventet klinisk eksponering. Toksiske virkninger på lever og ledsagende symptomer som gul/oransje hud og skalle hos unger utsatt for safinamid under amming, er mediert hovedsakelig via in utero-eksponering, mens direkte eksponering via morsmelken bare hadde en mindre innflytelse.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Mikrokrystallinsk cellulose
Krospovidon type A
Magnesiumstearat
Silisium, kolloidal vannfri

Filmdrasjering

Hypromellose
Makrober (6000)
Titandioksid (E171)
Jerndioksid rødt (E172)
Kaliumaluminiumsilikat (E555)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PVDC/Aluminium gjennomtrykkspakninger på 14, 28, 30, 90 og 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Xadago 50 mg tablett, filmdrasjert

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 tablett, filmdrasjert

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 24 februar 2015

Dato for siste fornyelse: 19 september 2019

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 2
D-73614 Schorndorf
Tyskland

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJEN**ESKE - filmdrasjerte tabletter****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Xadago 50 mg filmdrasjerte tabletter
safinamid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder safinamidmetansulfonat som tilsvarer 50 mg safinamid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 filmdrasjerte tabletter
28 filmdrasjerte tabletter
30 filmdrasjerte tabletter
90 filmdrasjerte tabletter
100 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Tas via munnen.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

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. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOVERING
--

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

xadago 50 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xadago 50 mg tabletter
safinamid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Zambon S.p.A.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJEN**ESKE - filmdrasjerte tabletter****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Xadago 100 mg filmdrasjerte tabletter
safinamid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablette inneholder safinamidmetansulfonat som tilsvarer 100 mg safinamid

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 filmdrasjerte tabletter
28 filmdrasjerte tabletter
30 filmdrasjerte tabletter
90 filmdrasjerte tabletter
100 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Tas via munnen.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

xadago 100 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xadago 100 mg tabletter
safirnamid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Zambon S.p.A.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Xadago 50 mg tablett, filmdrasjert
Xadago 100 mg tablett, filmdrasjert
safinamid

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Xadago er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Xadago
3. Hvordan du bruker Xadago
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Xadago
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Xadago er og hva det brukes mot

Xadago er et legemiddel som inneholder virkestoffet safinamid. Det virker ved å øke nivået av et stoff i hjernen som kalles dopamin som er involvert i kontrollen av bevegelser og som finnes i reduserte mengder i hjernen hos pasienter med Parkinsons sykdom. Xadago brukes i behandlingen av Parkinsons sykdom hos voksne.

Hos pasienter i middels og sent stadium av sykdommen som opplever plutselige skift mellom å være i "ON-fase" og være i stand til å bevege seg og å være i "OFF-fase" og ha vanskeligheter med å flytte seg rundt, tilføyes Xadago til en stabil dose av det legemidlet som kalles levodopa og som er brukt alene eller i kombinasjon med andre legemidler mot Parkinsons sykdom.

2. Hva du må vite før du bruker Xadago

Bruk ikke Xadago

- dersom du er allergisk overfor safinamid eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
 - dersom du tar noen av de følgende legemidler:
 - Monoaminoksidase-hemmere (MAO) som selegilin, rasagilin, moklobemid, fenelzin, isokarboksazid, tranylecypromin (for eksempel til behandling av Parkinsons sykdom eller depresjon, eller brukt mot en annen tilstand)
 - Petidin (et sterkt smertestillende middel)
- Du må vente i minst 7 dager etter at du har sluttet å bruke Xadago før du starter behandling med MAO-hemmere eller petidin
- dersom du har alvorlige leverproblemer
 - dersom du har en øyetilstand som kan gi risiko for mulig skade på netthinnen (de lyssensitive lagene bak i øynene våre), for eksempel albinisme (mangel på pigment i huden og øynene), retinal degenerasjon (mangel på celler i det lyssensitive laget bak i øyet) eller uveitt (betennelse

på innsiden av øyet), arvelig retinopati (arvelig øyesykdom), eller alvorlig progressiv diabetisk retinopati (en progressiv svekkelse av synet grunnet diabetes)

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du tar Xadago

- dersom du har leverproblemer
- pasienter og pleiere skal være oppmerksomme på at tvangsmessig atferd som tvangshandlinger, tvangstanker, patologisk gambling, økt sekslyst, hyperseksualitet, impulsiv atferd og tvangsmessig pengeforbruk eller kjøp har blitt rapportert i forbindelse med andre legemidler mot Parkinsons sykdom
- ukontrollerbare rykkvise bevegelser kan oppstå eller forverres når Xadago brukes sammen med levodopa

Barn og ungdom

Xadago anbefales ikke brukt hos barn og ungdom under 18 år, fordi det mangler data om sikkerhet og effekt i denne populasjonen.

Andre legemidler og Xadago

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Rådfør deg med lege før du tar noen av følgende legemidler sammen med Xadago:

- forkjølelses- eller hostelegemidler som inneholder dekstrometorfan, efedrin eller pseudoefedrin
- legemidler som kalles selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI), vanligvis brukt til å behandle angstlidelser og visse personlighetsforstyrrelser (f.eks. fluoksetin eller fluvoksamin).
- legemidler som kalles serotonin- og noradrenalinreopptakshemmere (SNRI-er) og som brukes til behandling av sterk depresjon og andre stemningsleidelser, slik som venlafaksin.
- legemidler for høyt kolesterol, som rosuvastatin, pitavastatin, pravastatin
- fluorokinolon antibiotika, som ciprofloxacin
- legemidler som påvirker immunforsvaret, som metotreksat
- legemidler for behandling av metastatisk karsinom, som topotekan
- legemidler for behandling av smerter og inflammasjon, som diclofenac
- legemidler for behandling av diabetes type 2, som glyburid, metformin
- legemidler for behandling av virusinfeksjon, som aciklovir, ganciklovir

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Graviditet

Xadago skal ikke brukes under svangerskapet eller av fertile kvinner som ikke bruker sikker prevensjon.

Amming

Det er sannsynlig at Xadago utskilles i brystmelk. Xadago skal ikke brukes under amming.

Kjøring og bruk av maskiner

Døsighet og svimmelhet kan forekomme under safinamid-behandling. Du må være forsiktig når du betjener farlige maskiner eller kjører, til du er rimelig sikker på at Xadago ikke påvirker på deg på noen måte.

Rådfør deg med lege før du kjører eller bruker maskiner.

3. Hvordan du bruker Xadago

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker.

Den anbefalte startdosen av Xadago er 1 tablett på 50 mg. Dosen kan økes til én tablett på 100 mg én gang daglig, fortrinnsvis om morgenen, med vann. Xadago kan tas med eller uten mat.

Hvis du har moderat nedsatt leverfunksjon, skal du ikke ta mer enn 50 mg om dagen. Legen vil gi deg råd hvis dette gjelder for deg.

Dersom du tar for mye av Xadago

Dersom du har tatt for mange Xadago-tabletter, kan du utvikle høyt blodtrykk, angst, forvirring, glemsomhet, søvnighet, svimmelhet, kvalme eller oppkast, dilaterte pupiller (pupillene utvider seg) eller utvikle ufrivillige rykkvise bevegelser. Kontakt lege umiddelbart og ta Xadago -pakningen med deg.

Dersom du har glemt å ta Xadago

Du må ikke ta en dobbel dose som erstatning for en glemt dose. Hopp over den glemte dosen og ta neste dose på tidspunktet du vanligvis tar den.

Dersom du avbryter behandling med Xadago

Ikke slutt å ta Xadago uten å først ha snakket med legen.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Oppsøk legehjelp hvis det oppstår hypertensiv krise (svært høyt blodtrykk, kollaps), malignt nevroleptikasyndrom (forvirring, svetting, muskelrigiditet, hypertermi, økt nivå av enzymet kreatin kinase i blodet), serotoninisyndrom (forvirring, hypertensjon, muskelstivhet, hallusinasjoner) samt hypotensjon.

Følgende bivirkninger har vært rapportert hos pasienter i middels til sent stadium av Parkinsons sykdom (pasienter som fikk safinamid som tillegg til levodopa alene eller sammen med andre legemidler mot Parkinsons sykdom):

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer): søvnløshet, vanskelighet med å utføre frivillige bevegelser, søvnighet, svimmelhet, hodepine, forverring av Parkinsons sykdom, uklarhet i øyelinsen, fall i blodtrykk når du reiser deg til stående stilling, kvalme, fall.

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer): urinveisinfeksjon, hudkreft, lavt jerninnhold i blodet, lavt antall hvite blodceller, unormale røde blodlegemer, nedsatt appetitt, høyt fettinnhold i blodet, økt appetitt, høyt blodsukker, ser ting som ikke er der, tristhetsfølelse, unormale drømmer, frykt og bekymring, forvirringstilstand, humørsvingninger, økt interesse for sex, unormale tanker og unormal oppfatning, rastløshet, søvnforstyrrelser, nummenhet, ustøhet, tap av følelse, vedvarende unormal muskelsammentrekning, hodeubehag, problemer med å snakke, besvimelse, svekket hukommelse, øyeflimmer, synsfelt tap, dobbeltsyn, aversjon mot lys, sykdommer i det lysfølsomme laget bak i øyet, rødhet i øynene, økt trykk i øyet, følelse av at rommet snurrer, hjertebank (palpitasjoner), rask hjerterytme, uregelmessig hjerterytme, langsam hjerterytme, høyt blodtrykk, lavt blodtrykk, åreknuter, hoste, pusteproblemer, snue, forstoppelse, halsbrann, oppkast, munntørrehet, diaré, magesmerter, brennende følelse i magen, tarmgass, metthetsfølelse, sikling,

munnsår, svetting, kløe, følsomhet overfor lys, rødhet i huden, rygg smerter, leddsmerter, kramper, stivhet, smerter i ben eller armer, muskelsvakhet, tung følelse, økt vannlating om natten, smerter ved vannlating, vansker for menn å ha sex, utmattelse, svakhet, ustø gange, hovne føtter, smerte, varmfølelse, vekt tap, vektøkning, unormale blodprøver, høyt fettinnhold i blodet, økt blodsukker, unormal EKG, unormal leverfunksjonstest, unormale urinprøver, redusert blodtrykk, økt blodtrykk, unormal øyetest, brudd i foten.

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer): lungebetennelse, hudinfeksjon, sår hals, neseallergi, tanninfeksjon, virusinfeksjon, kreft hudsykdommer/hudvekst som ikke er kreft, unormale hvite blodceller, alvorlig vekt tap og svakhet, økt kaliumnivå i blodet, ukontrollerbare lyster, tåket bevissthet, desorientering, feil oppfatning av bilder, redusert seksuell interesse, tanker som du ikke kan bli kvitt, en følelse av at noen er ute etter deg, for tidlig sædavgang, ukontrollerbar trang til å sove, frykt for sosiale situasjoner, selvmordstanker, klossethet, blir lett distraheret, tap av smakssans, svake/trege reflekser, utstrålende smerter i bena, kontinuerlig ønske om å bevege bena, søvnighet, øyeabnormiteter, progressiv synsreduksjon på grunn av diabetes, økt tårelating, nattblindhet, skjeling, hjerteinfarkt, fortykkelse/innsnevring av blodkar, svært høyt blodtrykk, stramming i brystet, problemer med å snakke, vanskeligheter med å svelge/smertefull svelging, magesår, brækninger, mageblødning, gulsott, hårtap, blemmer, hudallergi, hudsykdommer, blåmerker, skjellende hud, nattesvette, smerte i huden, misfarging av huden, psoriasis, flassende hud, betennelse i spinalleddene grunnet en autoimmun lidelse, smerter i sidene, hevelse i ledd, muskel- og skjelettsmerter, muskelsmerter, nakkesmerter, leddsmerter, cyste i ledd, ukontrollerbar trang til å urinere, økt vannlating, pussceller i urinen, nølende uriner, prostataproblem, brystsmerter, redusert legemiddeleffekt, legemiddelintoleranse, kuldefølelse, uvelhet, feber, tørrhet i hud, øyne og munn, unormale blodprøver, feber, hjertebilyd, unormale hjertetester, blåmerker/hevelse etter skade, blodkarsblokkering på grunn av fett, hodeskade, munnskade, skjelettskader, gambling.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Xadago

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen etter “EXP”. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Xadago

- Virkestoffet er safinamid. Hver tablett inneholder 50 mg eller 100 mg safinamid (som metansulfonat).
- Andre innholdsstoffer er:

- Tablettkjerne: mikrokrySTALLinsk cellulose, krysspovidon type A, magnesiumstearat, kolloidal og vannfri silisium
- Tablettedrasjering: hypromellose, makrogoler (6000), titandioksid (E171), jernoksid rød (E172), kaliumaluminiumsilikat (E555).

Hvordan Xadago ser ut og innholdet i pakningen

Xadago 50 mg er oransje til kopperfargede, runde, bikonkave, filmdrasjerte tabletter på 7 mm diameter med metallglans, preget med "50" på den ene siden av tabletten.

Xadago 100 mg er oransje til kobberfargede, runde, bikonkave, filmdrasjerte tabletter 9 mm diameter med metallglans, preget med "100" på én side av tabletten.

Xadago leveres i pakninger som inneholder 14, 28, 30, 90 eller 100 filmdrasjerte tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

**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/ / United Kingdom (Northern Ireland)**
Zambon S.p.A.
Тел./Tel/Τηλ/ Sími: + 39 02665241

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

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

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

Deutschland/Österreich

Zambon GmbH
Tel: 00800 92626633

España

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

Česká republika

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

Ελλάδα

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

Magyarország

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

Portugal

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

Hrvatska/Slovenija

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

Slovenská republika

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

Lietuva

UAB „Norameda“
el: + 370 5 2306499

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.