ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xadago 50 mg compresse rivestite con film
Xadago 100 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Xadago 50 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene safinamide metansolfonato equivalente a 50 mg di safinamide.

Xadago 100 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene safinamide metansolfonato equivalente a 100 mg di safinamide.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa)

Xadago 50 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film di 7 mm di diametro, rotonda, biconcava, di colore da arancio a rame, con lucentezza metallica, con impresso su un lato la dose "50".

Xadago 100 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film di 9 mm di diametro, rotonda, biconcava, di colore da arancio a rame, con lucentezza metallica, con impresso su un lato la dose "100".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Xadago è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da malattia di Parkinson idiopatica come terapia aggiuntiva a una dose stabile di levodopa (L-dopa) in monoterapia o in associazione ad altri medicinali per la malattia di Parkinson in pazienti fluttuanti in fase da intermedia ad avanzata.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il trattamento con safinamide deve essere iniziato a una dose di 50 mg al giorno. Tale dose giornaliera può essere aumentata a 100 mg/die in base alle esigenze cliniche individuali.
Se una dose viene saltata, la dose successiva deve essere assunta all'orario abituale il giorno successivo.

Anziani

Non sono necessarie modifiche della dose nei pazienti anziani.

L'esperienza sull'uso di safinamide in pazienti di età superiore ai 75 anni è limitata.

Compromissione epatica

L'uso di safinamide in pazienti con severa compromissione epatica è controindicato (vedere paragrafo 4.3). Non sono necessari aggiustamenti della dose in pazienti con compromissione epatica lieve. Nei pazienti con compromissione epatica moderata si raccomanda la dose inferiore di 50 mg/die. Se i pazienti peggiorano da compromissione epatica moderata a severa, l'assunzione di safinamide deve essere interrotta (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale

Non sono necessarie modifiche della dose per i pazienti con compromissione renale.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di safinamide nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Per uso orale.
Safinamide deve essere assunto con dell'acqua.
Safinamide può essere assunto sia a digiuno che a stomaco pieno.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
Trattamento concomitante con altri inibitori delle monoaminossidasi (MAO) (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).
Trattamento concomitante con petidina (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).
Uso in pazienti con severa compromissione epatica (vedere paragrafo 4.2).
Uso in pazienti con albinismo, degenerazione retinica, uveite, retinopatia ereditaria o severa retinopatia diabetica progressiva (vedere paragrafi 4.4 e 5.3).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Avvertenza generale

In generale, safinamide può essere utilizzato con inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (*selective serotonin re-uptake inhibitor*, SSRI) alla minima dose efficace, prestando attenzione a sintomi serotoninergici. In particolare, deve essere evitato l'uso concomitante di safinamide e fluoxetina o fluvoxamina oppure, qualora il trattamento concomitante fosse necessario, questi medicinali devono essere usati a dosi basse (vedere paragrafo 4.5). Deve essere valutato un periodo di washout corrispondente a 5 emivite del SSRI usato precedentemente prima di iniziare il trattamento con safinamide.

Devono trascorrere almeno 7 giorni tra l'interruzione dell'assunzione di safinamide e l'inizio del trattamento con inibitori delle MAO o petidina (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Quando safinamide è somministrato in combinazione con prodotti che sono substrati della proteina di resistenza del cancro della mammella (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP), fare riferimento al Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) per quel particolare medicinale.

Compromissione epatica

Si deve prestare cautela quando si inizia il trattamento con safinamide in pazienti con compromissione epatica moderata. Se i pazienti peggiorano da compromissione epatica moderata a severa, l'assunzione di safinamide deve essere interrotta (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2).

Possibilità di degenerazione retinica in pazienti con anamnesi di malattia retinica

Safinamide non deve essere somministrato a pazienti con anamnesi oftalmologica tale da porli a maggior rischio di possibili effetti retinici (es. anamnesi familiare di malattia retinica ereditaria o anamnesi di uveite) vedere paragrafi 4.3 e 5.3.

Disturbi del controllo degli impulsi (*Impulse Control Disorders,* ICD)

In pazienti trattati con agonisti dopaminergici e/o terapie dopaminergiche possono verificarsi disturbi del controllo degli impulsi. Si sono avute segnalazioni di ICD anche con altri inibitori delle MAO. Il trattamento con safinamide non è stato associato ad alcun aumento dell'insorgenza di ICD.

Pazienti e assistenti dei pazienti devono essere informati dei sintomi comportamentali di ICD osservati nei pazienti trattati con inibitori delle MAO, compresi casi di compulsioni, pensieri ossessivi, gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, comportamento impulsivo e sindrome da acquisto compulsivo.

Effetti indesiderati dopaminergici

Safinamide, usato in aggiunta alla levodopa, può potenziare gli effetti indesiderati della levodopa esacerbando la discinesia preesistente e rendendo necessaria una diminuzione della levodopa. Questo effetto non è stato osservato quando safinamide è stato usato in aggiunta ad agonisti della dopamina in pazienti con malattia di Parkinson in fase iniziale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni farmacodinamiche *in vivo* e *in vitro*

Inibitori delle MAO e petidina

Safinamide non deve essere somministrato in concomitanza ad altri inibitori delle MAO (compresi moclobemide), perché può esistere il rischio di inibizione non selettiva delle MAO che potrebbe provocare una crisi ipertensiva (vedere paragrafo 4.3).

Reazioni avverse gravi sono state segnalate con l'uso concomitante di petidina e inibitori delle MAO. Poiché si potrebbe trattare di un effetto di classe, la somministrazione concomitante di safinamide e petidina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Si sono avute segnalazioni di interazioni tra medicinali con l'uso concomitante di inibitori delle MAO e medicinali simpaticomimetici. Data l'attività inibitoria sulle MAO di safinamide, la somministrazione concomitante di safinamide e simpaticomimetici, come quelli presenti in decongestionanti nasali e orali o medicinali per il raffreddore contenenti efedrina o pseudoefedrina, richiede cautela (vedere paragrafo 4.4).

Destrometorfano

Si sono avute segnalazioni di interazioni tra medicinali con l'uso concomitante di destrometorfano e inibitori non selettivi delle MAO. Data l'attività inibitoria sulle MAO di safinamide, la somministrazione concomitante di safinamide e destrometorfano non è raccomandata oppure si deve usare cautela, qualora il trattamento concomitante sia necessario (vedere paragrafo 4.4).

Antidepressivi

L'uso concomitante di safinamide e fluoxetina o fluvoxamina deve essere evitato (vedere paragrafo 4.4). Questa precauzione si basa sulle reazioni avverse gravi (es. sindrome serotoninergica), sebbene rare, osservate in caso di uso di SSRI e destrometorfano con inibitori delle MAO. Se necessario, l'uso concomitante di questi medicinali deve avvenire alla minima dose efficace. Prima di iniziare il trattamento con safinamide deve essere valutato un periodo di washout corrispondente a 5 emivite del SSRI usato in precedenza.

Sono state riferite reazioni avverse gravi con l'uso concomitante di inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), inibitori della ricaptazione della serotonina e della norepinefrina (*serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI), antidepressivi triciclici/tetraciclici ed inibitori delle MAO (vedere paragrafo 4.4). Data l'attività inibitoria selettiva e reversibile sulle MAO-B di safinamide, la somministrazione di antidepressivi è possibile, purché usati alle minime dosi necessarie.

Interazioni farmacocinetiche *in vivo* e *in vitro*

Safinamide può inibire temporaneamente *in vitro* la BCRP. In studi d'interazione farmaco-farmaco nell'uomo, è stata osservata una debole interazione con rosuvastatina (aumento dell'AUC tra 1,25 e 2,00 volte), ma non è stata riscontrata alcuna interazione significativa con diclofenac.
Si raccomanda di monitorare i pazienti quando safinamide viene assunta con medicinali substrati della BCRP (ad es. rosuvastatina, pitavastatina, pravastatina, ciprofloxacina, metotrexato, topotecano, diclofenac o glyburide) e di fare riferimento ai rispettivi Riassunti delle caratteristiche del prodotto (RCP) per stabilire un eventuale aggiustamento della dose.

Safinamide è eliminato quasi esclusivamente tramite il metabolismo, per la maggior parte da amidasi ad alta capacità, che non sono state ancora caratterizzate. Safinamide viene eliminato principalmente nell'urina. Nei microsomi epatici umani (*Human Liver Microsome*, HLM), la fase di N-dealchilazione sembra essere catalizzata dal CYP3A4, dato che la clearance di safinamide negli HLM è risultata inibita per il 90% dal ketoconazolo.

Safinamide inibisce *in vitro* il trasportatore di catione organico 1 OCT1 (organic cation transporter 1) a concentrazioni clinicamente rilevanti nella vena porta. Perciò, è necessaria cautela quando safinamide viene somministrata contestualmente con farmaci substrati dell'OCT1 e che hanno un t_{max} simile a quello di safinamide (2 ore) (ad es. metformina, aciclovir, ganciclovir) in quanto l'esposizione a questi substrati potrebbe essere conseguentemente aumentata.

Il metabolita NW-1153 è un substrato del trasportatore di anioni organici 3 (*organic anion transporter 3*, OAT3) a concentrazioni clinicamente rilevanti.
I medicinali inibitori dell'OAT3 somministrati in concomitanza a safinamide possono ridurre la clearance di NW-1153 e pertanto possono aumentarne l'esposizione sistemica. L'esposizione sistemica di NW-1153 è bassa (1/10 della safinamide originale). Questo potenziale aumento è con tutta probabilità di nessuna rilevanza clinica, poiché NW-1153, il primo prodotto nella via metabolica, è ulteriormente trasformato a metaboliti secondari e terziari.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Safinamide non deve essere usato in donne in età fertile, salvo vengano utilizzate misure contraccettive efficaci.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di safinamide in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Xadago non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Allattamento

Dati farmacodinamici/tossicologici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di safinamide nel latte (per dettagli vedere paragrafo 5.3).
Non si può escludere un rischio per il lattante. Xadago non deve essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

Studi sugli animali indicano che il trattamento con safinamide è associato a reazioni avverse sulle prestazioni riproduttive femminili nel ratto e sulla qualità dello sperma. La fertilità dei ratti maschio non viene influenzata (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Durante il trattamento con safinamide, possono verificarsi sonnolenza e capogiri, pertanto i pazienti devono essere avvisati di usare cautela durante l'utilizzo di macchinari pericolosi, compresi veicoli, fino a quando sono ragionevolmente certi che safinamide non abbia effetti negativi.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La discinesia è stata la reazione avversa più comune segnalata nei pazienti trattati con safinamide usato in combinazione con L-dopa in monoterapia o in associazione ad altri trattamenti per la malattia di Parkinson.

È noto che si verificano reazioni avverse gravi con l'uso concomitante di SSRI, SNRI, antidepressivi triciclici/tetraciclici e inibitori delle MAO, quali crisi ipertensive (pressione arteriosa alta, collasso), sindrome neurolettica maligna (confusione, sudorazione, rigidità muscolare, ipertermia, aumento della CPK), sindrome serotoninergica (confusione, ipertensione, rigidità muscolare, allucinazioni) e ipotensione. Con gli inibitori delle MAO si sono avute segnalazioni di interazioni tra farmaci con l'uso concomitante di medicinali simpaticomimetici.

Nei pazienti trattati con agonisti della dopamina e/o altre terapie dopaminergiche possono manifestarsi disturbi del controllo degli impulsi, gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, sindrome da acquisto compulsivo e alimentazione incontrollata.

Tabella delle reazioni avverse

La tabella seguente include tutte le reazioni avverse osservate nelle sperimentazioni cliniche per le quali le reazioni avverse sono state ritenute correlate.

Le reazioni avverse sono classificate in base alla frequenza, secondo la seguente convenzione: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100, <1/10), non comune (≥1/1.000, <1/100), rara (≥1/10.000, <1/1.000), molto rara (<1/10.000) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Rara
Infezioni ed infestazioni			Infezione delle vie urinarie	Broncopolmonite, foruncolo, nasofaringite, pioderma, rinite, infezione dentaria, infezione virale
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)			Carcinoma a cellule basali	Acrochordon, nevo melanocitico, cheratosi seborroica, papilloma cutaneo
Patologie del sistema emolinfopoietico			Anemia, leucopenia, anomalie degli eritrociti	Eosinofilia, linfopenia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Appetito ridotto, ipertrigliceridemia, appetito aumentato, ipercolesterolemia, iperglicemia	Cachessia, iperkaliemia
Disturbi psichiatrici		Insonnia	Allucinazioni, depressione, sogni anormali, ansia, stato confusionale, labilità affettiva, libido aumentata, disturbo psicotico, irrequietezza, disturbo del sonno	Compulsioni, delirio, disorientamento, illusione, comportamento impulsivo, perdita della libido, pensieri ossessivi, paranoia, eiaculazione precoce, attacchi di sonno, fobia sociale, idea suicida
Patologie del sistema nervoso		Discinesia, sonnolenza, capogiro, cefalea, malattia di Parkinson	Parestesia, disturbo dell'equilibrio, ipoestesia, distonia, fastidio al capo, disartria, sincope, disturbi cognitivi	Coordinazione anormale, alterazione dell'attenzione, disgeusia, iporeflessia, dolore radicolare, sindrome delle gambe senza riposo, sedazione
Patologie dell'occhio		Cataratta	Visione offuscata, scotoma, diplopia, fotofobia, disturbo retinico, congiuntivite, glaucoma	Ambliopia, cromatopsia, retinopatia diabetica, eritropsia, emorragia oculare, dolore oculare, edema palpebrale, ipermetropia, cheratite, lacrimazione aumentata, cecità notturna, papilledema, presbiopia, strabismo

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Rara
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Vertigine	
Patologie cardiache			Palpitazioni, tachicardia, bradicardia sinusale, aritmia	Infarto miocardico
Patologie vascolari		Ipotensione ortostatica	Ipertensione, ipotensione, vene varicose	Spasmo arterioso, arteriosclerosi, crisi ipertensiva
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Tosse, dispnea, rinorrea	Broncospasmo, disfonia, dolore orofaringeo, spasmo orofaringeo
Patologie gastrointestinali		Nausea	Stipsi, dispepsia, vomito, bocca secca, diarrea, dolore addominale, gastrite, flatulenza, distensione dell'addome, ipersecrezione salivare, malattia da reflusso gastroesofageo, stomatite aftosa	Ulcera peptica, conati di vomito, emorragia del tratto gastrointestinale superiore
Patologie epatobiliari				Iperbilirubinemia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Iperidrosi, prurito generalizzato, reazione di fotosensibilità, eritema	Alopecia, vescicola, dermatite da contatto, dermatosi, ecchimosi, cheratosi lichenoide, sudorazione notturna, dolore cutaneo, disturbo della pigmentazione, psoriasi, dermatite seborroica
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Mal di schiena, artralgia, spasmi muscolari, rigidità muscolare, dolore a un arto, debolezza muscolare, sensazione di pesantezza	Spondilite anchilosante, dolore al fianco, tumefazione articolare, dolore muscoloscheletrico, mialgia, dolore al collo, osteoartrite, cisti sinoviale
Patologie renali e urinarie			Nicturia, disuria	Urgenza della minzione, poliuria, piuria, esitazione minzionale

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Rara
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Disfunzione erettile	Iperplasia prostatica benigna, patologia della mammella, dolore mammario
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			Affaticamento, astenia, disturbi dell'andatura, edema periferico, dolore, sensazione di calore	Effetto farmacologico diminuito, intolleranza a farmaco, sensazione di freddo, malessere, piressia, xerosi
Esami diagnostici			Peso diminuito, peso aumentato, creatinfosfochinasi ematica aumentata, trigliceridi ematici aumentati, glucosio ematico aumentato, urea ematica aumentata, fosfatasi alcalina ematica aumentata, bicarbonato ematico aumentato, creatinina ematica aumentata, QT dell'elettrocardiogramma prolungato, prova di funzionalità epatica anormale, esame delle urine anormale, pressione arteriosa aumentata, pressione arteriosa ridotta, esame oftalmologico anormale	Calcio ematico diminuito, potassio ematico diminuito, colesterolo ematico diminuito, temperatura corporea aumentata, soffio cardiaco, test da sforzo cardiaco farmacologico anormale, ematocrito diminuito, emoglobina diminuita, rapporto internazionale normalizzato diminuito, conta linfocitaria diminuita, conta delle piastrine diminuita, lipoproteine a densità molto bassa aumentate
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura		Cadute	Frattura del piede	Contusione, embolia adiposa, traumatismo al capo, traumatismo della bocca, traumatismo scheletrico
Circostanze sociali				Gioco d'azzardo

Descrizione di reazioni avverse selezionate
La discinesia si è verificata all'inizio del trattamento, è stata classificata come "severa", ha determinato l'interruzione del trattamento in un numero molto limitato di pazienti (circa l'1,5%) e non ha reso necessaria la riduzione della dose in nessun paziente.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del

medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

In un paziente che si sospetta abbia assunto un quantitativo superiore alla dose giornaliera prescritta di 100 mg per un mese sono stati segnalati sintomi di confusione, sonnolenza, smemoratezza e pupille dilatate. I sintomi si sono risolti senza sequele interrompendo l'assunzione del medicinale.

L'andamento previsto di eventi o sintomi in seguito a sovradosaggio intenzionale o accidentale di safinamide è quello correlato al suo profilo farmacodinamico: inibizione delle MAO-B con inibizione attività-dipendente dei canali di Na^+. I sintomi di un'eccessiva inibizione delle MAO-B (aumento del livello di dopamina) possono includere ipertensione, ipotensione posturale, allucinazioni, agitazione, nausea, vomito e discinesia.

Non esistono antidoti noti per safinamide né alcun trattamento specifico per il sovradosaggio con safinamide. Nell'eventualità di un sovradosaggio importante, interrompere il trattamento con safinamide e somministrare terapia di supporto in base alle indicazioni cliniche.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci antiparkinsoniani, inibitori delle monoaminoossidasi –B, codice ATC: N04BD03.

Meccanismo d'azione

Safinamide agisce tramite un meccanismo d'azione sia dopaminergico sia non dopaminergico. Safinamide è un inibitore altamente selettivo e reversibile delle MAO-B che determina un aumento dei livelli extracellulari di dopamina nello striato. Safinamide è associato a un'inibizione stato-dipendente dei canali del sodio (Na^+) voltaggio dipendenti e dalla modulazione del rilascio stimolato di glutammato. Non è stato stabilito in che misura gli effetti non dopaminergici contribuiscano all'effetto complessivo.

Effetti farmacodinamici

Modelli di farmacocinetica di popolazione sviluppati dagli studi su pazienti con malattia di Parkinson indicano che gli effetti farmacocinetici e farmacodinamici di safinamide non dipendono dall'età, dal sesso, dal peso, dalla funzione renale e dall'esposizione a levodopa, suggerendo che in base a queste variabili non sono necessari aggiustamenti della dose.

Analisi aggregate dei dati relativi a eventi avversi ottenuti dagli studi controllati con placebo su pazienti con malattia di Parkinson indicano che la somministrazione concomitante di safinamide con un'ampia categoria di medicinali d'uso comune in questa popolazione di pazienti (antipertensivi, beta-bloccanti per la riduzione del colesterolo, inibitori della pompa protonica, farmaci antinfiammatori non steroidei, antidepressivi, ecc.) non è associata ad un aumento del rischio di eventi avversi. Gli studi non erano stratificati in base ai farmaci concomitanti e non sono stati condotti studi di interazione randomizzati per questi medicinali.

Efficacia clinica

Studi in pazienti con malattia di Parkinson in fase da intermedia ad avanzata

L'efficacia di safinamide come terapia aggiuntiva in pazienti con malattia di Parkinson in fase da intermedia ad avanzata con fluttuazioni motorie in terapia con L-dopa in monoterapia o in

combinazione con altri medicinali per la malattia di Parkinson è stata valutata in due studi in doppio cieco controllati con placebo: lo Studio SETTLE (Studio 27919; 50-100 mg/die; 24 settimane) e lo Studio 016/018 (50 e 100 mg/die; studio in doppio cieco, controllato con placebo di 2 anni).

Il parametro di efficacia primario era il cambiamento dal basale all'endpoint del "tempo ON senza discinesia problematica".

I parametri di efficacia secondari includevano tempo OFF, UPDRS II e III (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale* [scala per la valutazione della malattia di Parkinson – sezioni II e III]), impressione clinica globale del cambiamento (*Clinical Global Impression- Change*, CGI-C).

Entrambi gli studi SETTLE e 016/018 hanno indicato una superiorità significativa di safinamide rispetto al placebo alle dosi bersaglio di 50 e 100 mg/die per la variabile di efficacia primaria e variabili di efficacia secondarie selezionate, come riepilogato nella tabella seguente. L'effetto sul tempo ON era mantenuto al termine del periodo di trattamento in doppio cieco di 24 mesi per entrambe le dosi di safinamide rispetto al placebo.

Studio	**016 (24 settimane)**			**016/018 (2 anni)**			**27919 (SETTLE) (24 settimane)**	
Dose (mg/die) (a)	**Placebo**	**Safinamide**		**Placebo**	**Safinamide**		**Placebo**	**Safinamide**
		50	**100**		**50**	**100**		**50-100 (d)**
Randomizzati	222	223	224	222	223	224	275	274
Età (anni) (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)
Durata della malattia di Parkinson (anni) (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)
Tempo ON senza discinesia problematica (ore) (c)								
Basale (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)
Variazione LSM (ES)	0,5 (0,2)	1,0 (0,2)	1,2 (0,2)	0,8 (0,2)	1,4 (0,2)	1,5 (0,2)	0,6 (0,1)	1,4 (0,1)
Diff. LS vs placebo		0,5	0,7		0,6	0,7		0,9
IC 95%		[0,1, 0,9]	[0,3, 1,0]		[0,1, 1,0]	[0,2, 1,1]		[0,6, 1,2]
Valore p		0,0054	0,0002		0,0110	0,0028		<0,0001
Tempo OFF (ore) (c)								
Basale (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)
Variazione LSM (ES)	-0,8 (0,20)	-1,4 (0,20)	-1,5 (0,20)	-1,0 (0,20)	-1,5 (0,19)	-1,6 (0,19)	-0,5 (0,10)	-1,5 (0,10)
Diff. LS vs placebo		-0,6	-0,7		-0,5	-0,6		-1,0
IC 95%		[-0,9, -0,3]	[-1,0, -0,4]		[-0,8, -0,2]	[-0,9, -0,3]		[-1,3, -0,7]
Valore p		0,0002	<0,0001		0,0028	0,0003		<0,0001
UPDRS III (c)								
Basale (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)
Variazione LSM (ES)	-4,5 (0,83)	-6,1 (0,82)	-6,8 (0,82)	-4,4 (0,85)	-5,6 (0,84)	-6,5 (0,84)	-2,6 (0,34)	-3,5 (0,34)
Diff. LS vs placebo		-1,6	-2,3		-1,2	-2,1		-0,9
IC 95%		[-3,0, -0,2]	[-3,7, -0,9]		[-2,6, 0,2]	[-3,5, -0,6]		[-1,8, 0,0]
Valore p		0,0207	0,0010		0,0939	0,0047		0,0514
UPDRS II (c)								
Basale (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)
Variazione LSM (ES)	-1,2 (0,4)	-1,9 (0,4)	-2,3 (0,4)	-1,4 (0,3)	-2,0 (0,3)	-2,5 (0,3)	-0,8 (0,2)	-1,2 (0,2)
Diff LS vs placebo		-0,7	-1,1		-0,6	-1,1		-0,4
IC 95%		[-1,3, -0,0]	[-1,7, -0,5]		[-1,3, 0,0]	[-1,8, -0,4]		[-0,9, 0,0]
Valore p		0,0367	0,0007		0,0676	0,0010		0,0564
Analisi dei responder (post-hoc) (e) n (%)								
Aumento ≥60 minuti del tempo ON	93 (43,9)	119 (54,8)	121 (56,0)	100 (47,2)	125 (57,6)	117 (54,2)	116 (42,5)	152 (56,3)
Valore p		0,0233	0,0122		0,0308	0,1481		0,0013
Aumento ≥60 minuti del tempo ON, diminuzione del tempo OFF e miglioramento ≥30% dell'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)
Valore p		0,0216	0,0061		0,0671	0,0827		0,0017

Studio	016 (24 settimane)			016/018 (2 anni)			27919 (SETTLE) (24 settimane)	
Dose (mg/die) (a)	**Placebo**	**Safinamide**		**Placebo**	**Safinamide**		**Placebo**	**Safinamide**
		50	**100**		**50**	**100**		**50-100 (d)**
CGI-C: pazienti migliorati molto/moltissimo	42 (19,8)	72 (33,2)	78 (36,1)	46 (21,7)	62 (28,6)	64 (29,6)	26 (9,5)	66 (24,4)
Valore p (f)		0,0017	0,0002		0,0962	0,0575		<0,0001

(a) Dose mirata quotidiana, (b) Media (DS), (c) popolazione di analisi (mITT); il modello MMRM per la variazione dal basale all'endpoint include trattamento, regione e visita come effetti fissi e il valore basale come covariata; (d) dose bersaglio di 100 mg/die, (e) popolazione di analisi (mITT); i dati sono presentati come il numero (percentuale) di pazienti in ciascun gruppo che soddisfa la definizione di responder (f) test chi quadro dell'odds ratio dei gruppi di trattamento rispetto al placebo usando un modello di regressione logistica con effetti fissi per trattamento e Paese.
ES errore standard, DS deviazione standard, LSM media dei minimi quadrati, Diff. LS differenza dei minimi quadrati vs placebo
Popolazione mITT : Studio 016/018 - Placebo (n = 212), safinamide 50 mg/die (n = 217) e 100 mg/die (n = 216), e SETTLE - Placebo (n = 270), safinamide 50-100 mg/die (n = 273).

Popolazione pediatrica

Gli effetti farmacodinamici di safinamide non sono stati valutati in bambini e adolescenti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'assorbimento di safinamide è rapido in seguito a somministrazione orale singola e multipla, e raggiunge il t_{max} in 1,8-2,8 ore dopo la somministrazione in condizioni di digiuno. La biodisponibilità è alta (95%), a dimostrazione che safinamide è quasi completamente assorbito dopo la somministrazione orale e che il metabolismo di primo passaggio è trascurabile. In base all'elevato assorbimento, safinamide è classificato come sostanza altamente permeabile.

Distribuzione

Il volume di distribuzione (V_{ss}) è di circa 165 l, pari a 2,5 volte il volume corporeo, a indicare un'ampia distribuzione extravascolare di safinamide. In base alla clearance totale determinata, pari a 4,6 l/h, safinamide è classificato come una sostanza a bassa clearance.
Safinamide è legato alle proteine plasmatiche per l'88-90%.

Biotrasformazione

Nell'uomo, safinamide viene eliminato quasi esclusivamente tramite il metabolismo (l'escrezione urinaria di safinamide immutato è <10%), mediato principalmente dalle amidasi ad alta capacità, non ancora caratterizzate. Esperimenti *in vitro* hanno indicato che l'inibizione delle amidasi negli epatociti umani determina la soppressione completa della formazione di NW-1153. L'amidasi presente nel sangue, nel plasma, nel siero, nel fluido gastrico simulato e nel fluido intestinale simulato, nonché le carbossilesterasi hCE-1 e hCE-2, non sono responsabili della biotrasformazione di safinamide a NW-1153. L'amidasi FAAH è in grado di catalizzare la formazione di NW-1153 solo in bassa quantità. Pertanto, è probabile che nella conversione a NW-1153 siano coinvolte altre amidasi. Il metabolismo di safinamide non dipende dagli enzimi del citocromo P450 (CYP).

La delucidazione della struttura dei metaboliti ha rivelato tre vie metaboliche per safinamide. La via principale comporta l'ossidazione idrolitica del gruppo ammide, producendo il metabolita principale 'safinamide acido' (NW-1153). Un'altra via comporta la rottura ossidativa del legame etereo per formare 'safinamide *O*-debenzilato' (NW-1199). Infine, l''acido *N*-dealchilato' (NW-1689) viene formato in seguito a rottura ossidativa del legame amminico di safinamide (minore) o del metabolita

primario safinamide acido (NW-1153) (maggiore). L''acido *N*-dealchilato' (NW-1689) subisce coniugazione con acido glucuronico, producendo acil glucuronide. Nessuno di questi metaboliti è farmacologicamente attivo.

Safinamide non sembra indurre o inibire in modo significativo enzimi o trasportatori alle concentrazioni sistemiche clinicamente rilevanti. Studi del metabolismo *in vitro* hanno indicato che non si ha alcuna induzione o inibizione significativa del citocromo P450, CYP2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A3/5 a concentrazioni rilevanti (C_{max} di safinamide libera 0,4 µM a 100 mg/die) nell'uomo. Studi di interazione tra farmaci dedicati con ketoconazolo, L-dopa e substrati di CYP1A2 e CYP3A4 (caffeina e midazolam) non hanno rilevato alcun effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di safinamide o di L-dopa, caffeina e midazolam.

Uno studio di bilancio di massa ha dimostrato che l'AUC_{0-24h} plasmatica di ^{14}C-safinamide rappresenta circa il 30% della radioattività dell'AUC_{0-24h}, a indicare un ampio metabolismo.

Trasportatori

Studi preliminari *in vitro* hanno indicato che safinamide non è un substrato per i trasportatori P-gp, BCRP, OAT1B1, OAT1B3, OATP1A2 o OAT2P1. Il metabolita NW-1153 non è un substrato per OCT2 o OAT1, ma è un substrato per OAT3. Questa interazione può potenzialmente ridurre la clearance d NW-1153 e aumentarne l'esposizione; tuttavia l'esposizione sistemica a NW-1153 è bassa (1/10 della safinamide originale) e dato che viene metabolizzato a metaboliti secondari e terziari, è poco probabile che sia di alcuna rilevanza clinica.

Safinamide inibisce temporaneamente la BCRP nell'intestino tenue (vedere paragrafo 4.5). A concentrazioni pari a 50 µM, safinamide inibisce OATP1A2 e OATP2P1. Le concentrazioni plasmatiche rilevanti di safinamide sono notevolmente inferiori; un'interazione clinicamente rilevante con substrati di questi trasportatori somministrati in concomitanza è pertanto poco probabile. NW-1153 non è un inibitore di OCT2, MATE1 o MATE2-K a concentrazioni pari a 5 µM.

Linearità/Non linearità

La farmacocinetica di safinamide è lineare dopo dosi singole e ripetute. Non è stata osservata dipendenza dal tempo.

Eliminazione

Safinamide subisce una trasformazione metabolica quasi completa (<10% della dose somministrata viene rilevato immutato nell'urina). La radioattività correlata alla sostanza viene per la maggior parte escreta nell'urina (76%) e solo in piccola parte nelle feci (1,5%) dopo 192 ore. L'emivita terminale della radioattività totale era di circa 80 ore.

L'emivita di eliminazione di safinamide è nell'intervallo di 20-30 ore. Lo stato stazionario viene raggiunto entro una settimana.

Pazienti con compromissione epatica

L'esposizione a safinamide in pazienti con malattia epatica lieve aumenta marginalmente (30% nell'AUC), mentre nei pazienti con compromissione epatica moderata l'esposizione aumenta di circa l'80% (vedere paragrafo 4.2).

Pazienti con compromissione renale

La compromissione renale moderata o severa non altera l'esposizione a safinamide rispetto ai soggetti sani (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

È stata osservata degenerazione retinica nei roditori dopo somministrazione ripetuta di safinamide che ha determinato un'esposizione sistemica inferiore a quella prevista nei pazienti trattati con la massima dose terapeutica. Non è stata notata alcuna degenerazione retinica nelle scimmie, nonostante un'esposizione sistemica maggiore rispetto ai roditori, come neppure nei pazienti trattati con la massima dose per l'uomo.

Gli studi sugli animali a lungo termine hanno indicato convulsioni (da 1,6 a 12,8 volte l'esposizione clinica nell'uomo, in base all'AUC plasmatica). Solo nel fegato dei roditori, sono stati osservati ipertrofia epatica e alterazioni steatosiche del fegato ad esposizioni simili all'esposizione nell'uomo. È stata osservata fosfolipidosi, principalmente nei polmoni, nei roditori (ad esposizioni simili a quella nell'uomo) e nelle scimmie (ad esposizioni superiori di 12 volte quella nell'uomo).
Safinamide non ha evidenziato potenziale genotossico in vivo e in vari sistemi in vitro usando batteri o cellule di mammifero.

I risultati ottenuti negli studi di cancerogenicità in topi e ratti non hanno rilevato evidenze di potenziale tumorigenico correlato a safinamide ad esposizioni sistemiche rispettivamente fino a 2,3-4,0 volte l'esposizione sistemica prevista nei pazienti che ricevono la massima dose terapeutica.

Studi di fertilità in ratti femmina hanno indicato una riduzione del numero di impianti e di corpi lutei ad esposizioni 3 volte superiori all'esposizione prevista nell'uomo. I ratti maschio hanno evidenziato una morfologia minimamente anomala e una riduzione della velocità spermatica a esposizioni 1,4 volte superiori all'esposizione prevista nell'uomo. La fertilità dei ratti maschio non è stata influenzata.

Studi dello sviluppo embrio-fetale in ratti e conigli hanno evidenziato malformazioni indotte ad esposizioni a safinamide rispettivamente 2 e 3 volte superiori all'esposizione clinica nell'uomo. L'associazione di safinamide a levodopa/carbidopa determina effetti additivi negli studi di sviluppo embrio-fetale, con un'incidenza maggiore di anomalie scheletriche fetali rispetto al trattamento in monoterapia.

In uno studio dello sviluppo pre- e post-natale su ratti, sono state osservate mortalità dei cuccioli, assenza di latte nello stomaco ed epatotossicità neonatale a livelli di dose simili all'esposizione clinica prevista. Gli effetti tossici sul fegato e i sintomi correlati come cute e cranio gialli/arancioni nei cuccioli esposti a safinamide durante l'allattamento sono mediati principalmente dall'esposizione in utero, mentre l'esposizione diretta attraverso il latte materno ha avuto un'influenza solo minima.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

<u>Nucleo della compressa</u>

Cellulosa microcristallina
Crospovidone di tipo A
Stearato di magnesio
Silice anidra colloidale

<u>Rivestimento con film</u>

Ipromellosa
Macrogol (6000)
Diossido di titanio (E171)
Ossido di ferro rosso (E172)
Mica (E555)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezioni di blister di PVC/PVDC/alluminio da 14, 28, 30, 90 e 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

<u>Xadago 50 mg compresse rivestite con film</u>

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

<u>Xadago 100 mg compresse rivestite con film</u>

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 24 febbraio 2015
Data del rinnovo più recente: 19 settembre 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: http://www.ema.europa.eu.

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 2
D-73614 Schorndorf
Germania

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:
- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA – compresse rivestite con film

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xadago 50 mg compresse rivestite con film
safinamide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene safinamide metansolfonato equivalente a 50 mg di safinamide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 compresse rivestite con film
28 compresse rivestite con film
30 compresse rivestite con film
90 compresse rivestite con film
100 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

xadago 50 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xadago 50 mg compresse
safinamide

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Zambon S.p.A.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA – compresse rivestite con film

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xadago 100 mg compresse rivestite con film
safinamide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene safinamide metansolfonato equivalente a 100 mg di safinamide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 compresse rivestite con film
28 compresse rivestite con film
30 compresse rivestite con film
90 compresse rivestite con film
100 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

xadago 100 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xadago 100 mg compresse
safinamide

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Zambon S.p.A.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Xadago 50 mg compresse rivestite con film
Xadago 100 mg compresse rivestite con film
safinamide

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Xadago e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Xadago
3. Come prendere Xadago
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Xadago
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Xadago e a cosa serve

Xadago è un medicinale contenente il principio attivo safinamide. Agisce aumentando il livello nel cervello di una sostanza chiamata dopamina, coinvolta nel controllo del movimento e presente in quantità inferiori nel cervello di pazienti con malattia di Parkinson. Xadago è usato per il trattamento della malattia di Parkinson negli adulti.

In pazienti con malattia in fase da intermedia ad avanzata e che manifestano passaggi improvvisi dallo stato "ON", in cui sono in grado di muoversi, allo stato "OFF", in cui hanno difficoltà a muoversi, Xadago viene aggiunto a una dose stabile del medicinale chiamato levodopa in monoterapia o in combinazione con altri medicinali per la malattia di Parkinson.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Xadago

Non prenda Xadago
- se è allergico a safinamide o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se assume uno qualsiasi dei seguenti medicinali:
  - inibitori delle monoaminossidasi (MAO) come selegilina, rasagilina, moclobemide, fenelzina, isocarbossazide, tranilcipromina (ad es. per il trattamento del malattia di Parkinson o la depressione o per qualsiasi altro disturbo).
  - petidina (un potente analgesico).

  Deve attendere almeno 7 giorni dopo aver interrotto il trattamento con Xadago prima di iniziare il trattamento con inibitori delle MAO o petidina.
- se le è stato detto che ha gravi problemi di fegato.
- se ha un disturbo oculare che potrebbe metterla a rischio di danneggiare la retina (gli strati fotosensibili nella parte posteriore dell'occhio), es. albinismo (mancanza di pigmento nella pelle e negli occhi), degenerazione retinica (perdita di cellule dallo strato fotosensibile nella parte posteriore dell'occhio) o uveite (infiammazione all'interno dell'occhio), retinopatia ereditaria (disturbi della vista ereditari) o grave retinopatia diabetica progressiva (una progressiva diminuzione della vista a causa del diabete).

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico prima di prendere Xadago.
- Se ha problemi epatici.
- I pazienti e gli assistenti dei pazienti devono essere informati che con altri medicinali per la malattia di Parkinson sono stati segnalati alcuni comportamenti compulsivi come compulsioni, pensieri ossessivi, gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, comportamento impulsivo e sindrome da acquisto compulsivo.
- Quando Xadago viene usato assieme a levodopa possono manifestarsi, o peggiorare, movimenti a scatti incontrollati.

Bambini e adolescenti
Xadago non è raccomandato per l'uso in bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età, perché non ci sono dati sulla sicurezza ed efficacia in questa popolazione.

Altri medicinali e Xadago
Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Chieda consiglio al medico prima di prendere uno qualsiasi dei seguenti medicinali assieme a Xadago:
- rimedi per la tosse o il raffreddore contenenti dextrometorfano, efedrina o pseudoefedrina.
- medicinali chiamati inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) usati di solito nel trattamento dei disturbi d'ansia e in alcuni disturbi della personalità (es. fluoxetina o fluvoxamina).
- medicinali chiamati inibitori della ricaptazione della serotonina e della norepinefrina (SNRI), usati nel trattamento della depressione maggiore e di altri disturbi dell'umore, come venlafaxina.
- medicinali per il colesterolo alto come rosuvastatina, pitavastatina, pravastatina.
- antibiotico della categoria dei fluorochinoloni come ciprofloxacina.
- medicinali che agiscono sul sistema immunitario come metotrexato.
- medicinali per il trattamento del carcinoma metastatico come topotecano.
- medicinali per il trattamento del dolore e degli stati infiammatori come diclofenac.
- medicinali per il trattamento del diabete di tipo 2 come glyburide, metformina.
- medicinali per il trattamento delle infezioni virali come aciclovir, ganciclovir.

Gravidanza e allattamento
Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

Gravidanza

Xadago non deve essere usato durante la gravidanza o da donne in età fertile che non adottano adeguata contraccezione.

Allattamento
È probabile che Xadago venga escreto nel latte materno. XADAGO non deve essere usato durante l'allattamento con latte materno.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Durante il trattamento con safinamide, possono verificarsi sonnolenza e capogiro; si deve usare cautela durante l'utilizzo di macchinari pericolosi o la guida di veicoli, fino a quando è ragionevolmente certo che Xadago non abbia effetti negativi di qualunque tipo.

Chieda consiglio al medico prima di guidare o usare macchinari.

3. Come prendere Xadago

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

La dose iniziale raccomandata di Xadago è una compressa da 50 mg che può essere aumentata a una compressa da 100 mg assunta una volta al giorno preferibilmente al mattino per via orale con dell'acqua. Xadago può essere assunto sia a digiuno che a stomaco pieno.

Se ha la funzione epatica moderatamente ridotta, non deve prendere più di 50 mg al giorno; il medico le dirà se questo è il suo caso.

Se prende più Xadago di quanto deve
Se ha preso troppe compresse di Xadago, può sviluppare aumento della pressione del sangue, ansia, confusione, smemoratezza, sonnolenza, giramenti di testa, nausea o vomito, pupille dilatate oppure sviluppo di movimenti a scatto involontari. Si rivolga immediatamente al medico e porti la confezione di Xadago con sé.

Se dimentica di prendere Xadago
Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Salti la dose mancata e prenda la dose successiva alla stessa ora in cui la prende normalmente.

Se interrompe il trattamento con Xadago
Non interrompa il trattamento con Xadago senza prima parlarne con il medico.
Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Consultare un medico in caso di crisi ipertensive (pressione arteriosa molto alta, collasso), sindrome neurolettica maligna (confusione, sudorazione, rigidità muscolare, ipertermia, aumento dei livelli dell'enzima creatina chinasi nel sangue), sindrome serotoninergica (confusione, ipertensione, rigidità muscolare, allucinazioni) e ipotensione.

I seguenti effetti indesiderati sono stati segnalati in pazienti con malattia di Parkinson in fase da intermedia ad avanzata (pazienti trattati con safinamide come terapia aggiuntiva alla levodopa in monoterapia o in combinazione con altri medicinali per la malattia di Parkinson):

Comuni (possono interessare 1 persona su 10): insonnia, difficoltà a eseguire movimenti volontari, sonnolenza, capogiri, mal di testa, peggioramento della malattia di Parkinson, offuscamento del cristallino dell'occhio, cadute di pressione quando ci si alza in piedi, nausea, cadute.

Non comuni (possono interessare 1 persona su 100): infezione urinaria, tumore della pelle, basso livello di ferro nel sangue, basso numero di globuli bianchi, anomalie dei globuli rossi, inappetenza, alti livelli di grassi nel sangue, aumento dell'appetito, glicemia alta, vedere cose che non esistono, sensazione di tristezza, sogni anomali, paura e preoccupazione, stato confusionale, sbalzi d'umore, maggior interesse nel sesso, pensieri e percezioni anomali, irrequietezza, disturbi del sonno, intorpidimento, perdita dell'equilibrio, perdita di sensibilità, contrazione muscolare anomala sostenuta, fastidio al capo, difficoltà a parlare, svenimento, compromissione della memoria, annebbiamento della vista, punti di cecità, visione doppia, avversione alla luce, disturbi dello strato fotosensibile nella parte posteriore dell'occhio, arrossamento degli occhi, aumento della pressione oculare, sensazione di giramento di testa, sensazione del battito cardiaco, battito cardiaco accelerato, battito cardiaco irregolare, rallentamento del battito cardiaco, pressione alta, pressione bassa, vene allargate e tortuose, tosse, difficoltà di respirazione, naso che cola, stipsi, pirosi, vomito, bocca secca, diarrea, dolore

addominale, bruciori di stomaco, flatulenza, sensazione di sazietà, sbavamento, ulcera in bocca, sudorazione, prurito generalizzato, sensibilità alla luce, arrossamento della pelle, mal di schiena, dolore articolare, crampi, rigidità, dolore alle gambe o alle braccia, debolezza muscolare, sensazione di pesantezza, aumento della minzione di notte, dolore durante la minzione, difficoltà ad avere rapporti sessuali negli uomini, affaticamento, sensazione di debolezza, camminata instabile, gonfiore dei piedi, dolore, sensazione di calore, perdita di peso, aumento di peso, anomalie nelle analisi del sangue, livelli alti di grassi nel sangue, aumento dello zucchero nel sangue, ECG anomalo, anomalie nel test di funzionalità epatica, anomalie nelle analisi delle urine, diminuzione della pressione, aumento della pressione, anomalie nei test della vista, frattura del piede.

Rari (possono interessare 1 persona su 1.000)**:** polmonite, infezione della pelle, mal di gola, allergia nasale, infezione dentale, infezione virale, condizioni/crescite non cancerose della pelle, anomalie dei globuli bianchi, grave perdita di peso e debolezza, aumento del potassio nel sangue, urgenze incontrollabili, offuscamento della coscienza, disorientamento, percezione errata delle immagini, ridotto interesse sessuale, pensieri di cui non ci si riesce a liberare, sensazione che qualcuno ce l'abbia con noi, eiaculazione precoce, urgenza incontrollabile a dormire, paura delle situazioni sociali, pensieri di suicidio, goffaggine, facilità a distrarsi, perdita del gusto, riflessi deboli/lenti, dolore che si irradia nelle gambe, desiderio continuo di muovere le gambe, sensazione di sonnolenza, anomalie oculari, progressiva diminuzione della vista a causa del diabete, aumento delle lacrime, cecità notturna, strabismo, attacco di cuore, irrigidimento/restringimento dei vasi sanguigni, grave pressione alta, oppressione toracica, difficoltà a parlare, difficoltà/dolore a deglutire, ulcera peptica, conati di vomito, emorragia allo stomaco, ittero, perdita di capelli, vesciche, allergia cutanea, condizioni cutanee, lividi, pelle squamosa, sudorazione notturna, dolore cutaneo, cambiamento di colore della pelle, psoriasi, pelle a scaglie, infiammazione delle articolazioni spinali a causa di un disturbo autoimmune, dolore ai fianchi, gonfiore delle articolazioni, dolore muscoloscheletrico, dolore muscolare, dolore al collo, dolore articolare, cisti nelle articolazioni, urgenza incontrollabile a urinare, aumento della minzione, emissione di cellule di pus nell'urina, esitazione urinaria, problemi alla prostata, dolore al seno, diminuzione dell'effetto del farmaco, intolleranza al farmaco, sensazione di freddo, sensazione di malessere, febbre, secchezza della pelle, degli occhi e della bocca, anomalie nelle analisi del sangue, febbre, murmuri cardiaci, test cardiaci anomali, lividi/gonfiore dopo lesioni, blocco di un vaso sanguigno a causa di grasso, lesioni alla testa, lesioni alla bocca, lesioni allo scheletro, gioco d'azzardo.

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.
Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Xadago

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo "Scad.".
La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Xadago

- Il principio attivo è safinamide. Ogni compressa contiene 50 mg o 100 mg di safinamide (come metansolfonato).
- Gli altri componenti sono:
  - Nucleo della compressa: cellulosa microcristallina, crospovidone di tipo A, stearato di magnesio, silice colloidale anidra
  - Rivestimento della compressa: ipromellosa, macrogol (6000), diossido di titanio (E171), ossido di ferro rosso (E172), mica (E555).

Descrizione dell'aspetto di Xadago e contenuto della confezione

Xadago 50 mg sono compresse rotonde, biconcave, rivestite con film, di colore da arancio a rame, di diametro di 7 mm, con lucentezza metallica, con impressa su un lato la dicitura "50".

Xadago 100 mg sono compresse rotonde, biconcave, rivestite con film, di colore da arancio a rame, di diametro di 9 mm, con lucentezza metallica, con impressa su un lato la dicitura "100".

Xadago è fornito in confezioni da 14, 28, 30, 90 o 100 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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: + 47 815 300 30

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

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

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

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

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

Lietuva
UAB „Norameda“
el: + 370 5 2306499

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il .

Altre fonti d’informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell’Agenzia europea dei medicinali: http://www.ema.europa.eu.