

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xadago 50 mg филмирани таблетки
Xadago 100 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Xadago 50 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа сафинамидов метансулфонат, еквивалентен на 50 mg сафинамид (safinamide).

Xadago 100 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа сафинамидов метансулфонат, еквивалентен на 100 mg сафинамид (safinamide).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Xadago 50 mg филмирани таблетки

Оранжева до медна на цвят, кръгла, двойновдлъбната, филмирана таблетка с диаметър 7 mm, с метален блясък, с изпъкнало релефно означение на количеството активно вещество в дозова единица „50“ от едната страна на таблетката.

Xadago 100 mg филмирани таблетки

Оранжева до медна на цвят, кръгла, двойновдлъбната, филмирана таблетка с диаметър 9 mm, с метален блясък, с изпъкнало релефно означение на количеството активно вещество в дозова единица „100“ от едната страна на таблетката.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Xadago е предназначен за лечение на възрастни пациенти с идиопатична болест на Паркинсон (БП) като допълнителна терапия към установена доза леводопа (L-DOPA), самостоятелно или в комбинация с други лекарствени продукти за лечение на БП при пациенти с флукуации на заболяването, в междинен до късен стадий.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Лечението със сафинамид трябва да започне с 50 mg дневно. Тази дневна доза може да се увеличи до 100 mg/ден въз основа на индивидуалната клинична необходимост. Ако е пропусната доза, следващата доза трябва да се вземе в обичайното време на следващия ден.

Старческа възраст

При пациенти в старческа възраст не се налага промяна в дозата.

Опитът от употребата на сафинамид при пациенти на възраст над 75 години е ограничен.

Чернодробно увреждане

Употребата на сафинамид е противопоказана при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (вж. точка 4.3). Не се налага коригиране на дозата при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане. При пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане се препоръчва по-ниската доза 50 mg/ден. Приемът на сафинамид трябва да се спре при прогресия на заболяването, при пациентите с умерена до тежка степен на чернодробно увреждане (вж. точка 4.4).

Бъбречно увреждане

Не се налага промяна в дозата при пациенти с бъбречно увреждане.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на сафинамид при деца и юноши на възраст под 18 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

За перорално приложение.

Сафинамид трябва да се приема с вода.

Сафинамид може да се приема със или без храна.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Съпътстващо лечение с други инхибитори на моноаминооксидазата (MAO) (вж. точка 4.4 и 4.5).

Съпътстващо лечение с петидин (вж. точка 4.4 и 4.5).

Употреба при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

Употреба при пациенти с албинизъм, дегенерация на ретината, увеит, наследствена ретинопатия или тежка прогресираща диабетна ретинопатия (вж. точки 4.4 и 5.3).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общо предупреждение

Най-общо, сафинамид може да се използва със селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (selective serotonin re-uptake inhibitors, SSRI) в най-ниската ефективна доза, като се внимава за серотонинергични симптоми. По-специално, съпътстващата употреба на сафинамид и флуоксетин или флувоксамин трябва да се избягва; или ако е необходимо съпътстващо лечение, тези лекарствени продукти трябва да се използват в ниски дози (вж. точка 4.5). Преди започване на лечението със сафинамид трябва да се предвиди определен период за медикаментозно изчистване, съответстващ на 5 полуживота на използвания преди това SSRI.

Най-малко 7 дни трябва да са изминали между прекратяването на приема на сафинамид и началото на лечението с MAO инхибитори или петидин (вж. точка 4.3 и 4.5).

Когато сафинамид се прилага съвместно с продукти, които са субстрати на BCRP, моля, направете справка с КХП за този конкретен лекарствен продукт.

Чернодробно увреждане

Трябва да се внимава при започване на лечението със сафинамид при пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане. Лечението със сафинамид трябва да се спре при прогресия на заболяването при пациентите с умерена до тежка степен на чернодробно увреждане (вж. точки 4.2, 4.3 и 5.2).

Възможност за дегенерация на ретината при пациенти с анамнеза за заболяване на ретината

Сафинамид не трябва да се прилага при пациенти с анамнеза за офталмологично заболяване, което може да увеличи риска от възможни ефекти върху ретината (напр. фамилна анамнеза за наследствено заболяване на ретината или анамнеза за увеит), вижте точки 4.3 и 5.3.

Нарушения в контрола на импулсите (НКИ)

Нарушенията в контрола на импулсите могат да се появят при пациенти, лекувани с допаминови агонисти и/или допаминергични средства за лечение. Отбелязани са и някои съобщения за НКИ при лечение с други MAO инхибитори. Лечението със сафинамид не е свързано с някаква увеличена поява на НКИ.

Пациентите и тези, които ги обгрижват, трябва да са запознати с поведенческите симптоми на НКИ, които са наблюдавани при пациенти, лекувани с MAO инхибитори, включително в случаи на натрапливост, натрапчиви мисли, патологична склонност към хазарт, повишено либидо, хиперсексуалност, импулсивно поведение и натрапчива склонност към харчене или пазаруване.

Допаминергични нежелани реакции

Сафинамид, използван като допълнение към лечението с леводопа може да потенцира нежеланите реакции на леводопа и съществуващата от преди това дискинезия да се обостри, което да наложи намаляване на дозата на леводопа. Тази реакция не е наблюдавана, когато сафинамид се използва като допълнение към лечението с допаминови агонисти при пациенти с ранен стадий на БП.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

In vivo и *in vitro* фармакодинамични лекарствени взаимодействия

MAO инхибитори и петидин

Сафинамид не трябва да се прилага заедно с други MAO инхибитори (включително моклобемид), тъй като може да съществува риск от неселективно MAO инхибиране, което да доведе до хипертонична криза (вж. точка 4.3).

Съобщава се за сериозни нежелани реакции при съпътстваща употреба на петидин и MAO инхибитори. Тъй като това може да е ефект, присъщ на класа, едновременното приложение на сафинамид и петидин е противопоказано (вж. точка 4.3).

Съобщава се за взаимодействия на лекарствения продукт при съпътстващата употреба на MAO инхибитори и симпатикомиметични лекарствени продукти. С оглед активността на сафинамид като MAO инхибитор, трябва да се внимава при едновременно приложение на сафинамид и симпатикомиметици, като тези, съдържащи се в назалните и пероралните деконгестанти, или лекарствени продукти за настинка, съдържащи ефедрин или псевдоефедрин (вж. точка 4.4).

Декстрометорфан

Има съобщения за взаимодействия на лекарствения продукт при съпътстваща употреба на декстрометорфан и неселективни MAO инхибитори. С оглед активността на сафинамид като MAO инхибитор не се препоръчва едновременно приложение на сафинамид и декстрометорфан, или, ако се налага съпътстващо лечение, то трябва да се прилага внимателно (вж. точка 4.4).

Антидепресанти

Съпътстващата употреба на сафинамид и флуоксетин или флувоксамин, трябва да се избягва (вж. точка 4.4). Това предупреждение се основава на появата на сериозни, макар и редки, нежелани реакции (напр. серотонинов синдром), възникнали при употреба на SSRI и декстрометорфан с MAO инхибитори. Ако съпътстващата употреба на тези лекарствени продукти е наложителна, тя трябва да бъде в най-ниската ефективна доза. Преди започване на лечение със сафинамид трябва да се предвиди период на медикаментозно изчистване, съответстващ на 5 полуживота на използвания преди това SSRI.

Съобщават се сериозни нежелани реакции при съпътстваща употреба на селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI), инхибитори на обратното захващане на серотонин-норепинефрин (serotonin norepinephrine reuptake inhibitors, SNRI), трициклични/тетрациклични антидепресанти и MAO инхибитори (вж. точка 4.4). С оглед активността на сафинамид като селективен обратим MAO-B инхибитор, антидепресантите могат да се прилагат, но в най-ниските необходими дози.

In vivo и in vitro фармакокинетични лекарствени взаимодействия

Сафинамид може за кратко да инхибира протеина на резистентност на рака на гърдата (breast cancer resistance protein, BCRP) *in vitro*. Не се наблюдава значимо взаимодействие с диклофенак при хора в проучване на взаимодействие от типа „лекарство-лекарство“, а с розувастатин (увеличение на AUC между 1,25 и 2,00 пъти) е наблюдавано слабо взаимодействие. Препоръчва се наблюдение на пациентите при приема на сафинамид с лекарствени продукти, които са субстрати на BCRP (напр. розувастатин, питавастатин, правастатин, ципрофлоксацин, метотрексат, топотекан, диклофенак или глибурид) и да се прави справка с техните КХП, за да се определи дали е необходима корекция на дозата.

Сафинамид се елиминира почти изцяло чрез метаболизма, предимно чрез амидази с голям капацитет, които още не са характеризирани. Сафинамид се елиминира главно в урината. В човешките чернодробни микросоми (ЧЧМ), етапът на N-деалкилиране се катализира от CYP3A4, тъй като клирънсът на сафинамид в ЧЧМ се инхибира от кетоконазол до 90%.

Сафинамид инхибира транспортера на органични катиони (OCT1) *in vitro* при клинично значими концентрации в порталната вена. Затова е необходимо повишено внимание, когато се приема сафинамид едновременно с лекарствени продукти, които са субстрати на OCT1 и имат t_{max} подобно на сафинамид (2 часа) (например метформин, ацикловир, ганцикловир), тъй като вследствие на това експозицията на тези субстрати може да се увеличи.

Метаболитът NW-1153 е субстрат на OAT3 при клинично значими концентрации. Лекарствените продукти, които са инхибитори на OAT3 и се прилагат едновременно със сафинамид, могат да намалят клирънса на NW-1153. По този начин може да се намали системната експозиция на NW-1153. Системната експозиция на NW-1153 е ниска (1/10 на изходния сафинамид). Това потенциално увеличение, най-вероятно не е клинично значимо, като NW-1153, който е първият продукт в метаболитния път, допълнително се трансформира във вторични и третични метаболити.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Сафинамид не трябва да се дава на жени с детероден потенциал, освен ако не използват ефективна контрацепция.

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на сафинамид при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Xadago не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Кърмене

Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при животни показват екскреция на сафинамид в кърмата (за подробности вижте 5.3). Не може да се изключи риск за кърмачето. Xadago не трябва да се използва от кърмещи жени.

Фертилитет

Проучванията при животни показват, че лечението със сафинамид е свързано с нежелани реакции върху женската репродуктивна способност при плъхове и минимални промени в качеството на спермата. Фертилитетът на мъжките плъхове не се повлиява (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Сънливост и замайване могат да се появят при лечение със сафинамид, следователно пациентите трябва да бъдат предупреждавани да внимават при работа с опасни машини, включително моторни превозни средства, докато не се убедят напълно, че сафинамид няма вреден ефект върху тях.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Дискинезията е най-често срещаната нежелана реакция, която се съобщава при пациенти, лекувани със сафинамид, когато се използва в комбинация само с L-допа или с други лекарства за БП.

Съобщава се за появата на сериозни нежелани реакции при съпътстващата употреба на SSRIs, SNRIs, трициклични/тетрациклични антидепресанти и MAO инхибитори, като хипертонична криза (високо кръвно налягане, колапс), невролептичен малигнен синдром (обърканост, изпотяване, мускулна ригидност, хипертермия, увеличаване на креатининфосфокиназата (СРК)), серотонинов синдром (обърканост, хипертония, скованост на мускулите, халюцинации) и хипотония. При MAO инхибиторите се съобщава за лекарствени взаимодействия при съпътстваща употреба на симпатикомиметични лекарствени продукти.

При пациенти, лекувани с допаминови агонисти и/или други допаминергични терапии, може да се наблюдават нарушения в контрола на импулсите, патологична склонност към хазарт, повишено либидо, хиперсексуалност, натрапчиво харчене или купуване, склонност към преяждане и непреодолимо хранене.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Таблицата по-долу включва всички нежелани реакции от клиничните изпитвания, които се считат за свързани с лекарството.

Нежеланите реакции са подредени по групи в зависимост от честота, като е използвана следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки
Инфекции и инфестации			Инфекция на пикочните пътища	Бронхопневмония, фурункул, назофарингит, пиодермия, ринит, инфекция на зъбите, вирусна инфекция
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)			Базалноклетъчен карцином	Акрохордон, меланоцитни невуси (бенки), себорейна кератоза, папиломи по кожата
Нарушения на кръвта и лимфната система			Анемия, левкопения, аномалии в червените кръвни клетки	Еозинофилия, лимфопения
Нарушения на метаболизма и храненето			Намален апетит, хипертриглицеридемия, увеличен апетит, хиперхолестеролемия, хипергликемия	Кахексия, хиперкалиемия
Психични нарушения		Безсъние	Халюцинации, депресия, необичайни сънища, тревожност, състояние на обърканост, афективна лабилност, увеличено либидо, психотично разстройство, безпокойство, нарушения на съня	Натрапчивости, делириум, дезориентация, илюзии, импулсивно поведение, загуба на либидо, натрапчиви мисли, параноя, преждевременна еякулация, пристъпи на сънливост, социални фобии, суицидни мисли

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки
Нарушения на нервната система		Дискинезия сънливост, виене на свят, главоболие, болест на Паркинсон	Парестезия, нарушено равновесие, хипоестезия, дистония, усещане за дискомфорт в главата, дизартрия, синкоп, когнитивни нарушения	Нарушена координация, нарушение на вниманието, промяна на вкуса, хипорефлексия, радикулярна болка, синдром на неспокойните крака, седация
Нарушения на очите		Катаракта	Замъглено зрение, скотома, диплопия, фотофобия, нарушение на ретината, конюнктивит, глаукома	Амблиопия, хроматопсия, диабетна ретинопатия, еритропсия, кръвоизлив в окото, болки в очите, оток на клепачите, далекогледство, кератит, повишено сълъзене, нощна слепота, папилоедема, пресбиопия, кривогледство
Нарушения на ухото и лабиринта			Световъртеж	
Сърдечни нарушения			Сърцебиене, тахикардия, синусова брадикардия, аритмия	Инфаркт на миокарда
Съдови нарушения		Ортостатична хипотония	Хипертония, хипотония, разширени вени	Артериален спазъм, артериосклероза, хипертонична криза
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			Кашлица, диспнея, Ринорея	Бронхоспазъм, дисфония, орофарингеална болка, орофарингеален спазъм
Стомашно-чревни нарушения		Гадене	Запек, диспепсия, повръщане, сухота в устата,	Пептична язва, гадене, кръвоизлив в горната част на стомашно-чревния тракт
			диария, коремна болка, гастрит, флатуленция, подуване на корема, хиперсаливация, гастроезофагеален рефлукс, афтозен стоматит	
Хепатобилиарни нарушения				Хипербилирубинемия

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Хиперхидроза, генерализиран сърбеж, реакция на фоточувствителност, еритема	Алопеция, мехури, контактен дерматит, дерматоза, екхимоза, лихеноидна кератоза, нощни изпотявания, болки по кожата, нарушение на пигментацията, псориазис, себореен дерматит
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			Болки в гърба, артралгия, мускулни спазми, мускулна ригидност, болки в крайниците, мускулна слабост, усещане за тежест	Анкилозиращ спондилит, болка в слабините, подуване в слабините, мускулно-скелетни болки, миалгия, болки във врата, остеоартрит, синовиална киста
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Никтурия, Дизурия	Чести позиви за уриниране, полиурия, пиурия, затруднено уриниране
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			Еректилна дисфункция	Доброкачествена хиперплазия на простатата, нарушения в млечните жлези, болки в гърдите
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			Умора, астения, нарушения в походката, периферни отоци, болки, горещи вълни	Намаляване на въздействието от лекарствата, непоносимост към лекарствата, усещане за студ, неразположение, пирексия, ксероза
Изследвания			Намалено тегло,	Понижен калций в

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции		Падане	Фрактури на краката	Контузии, мастна емболия, нараняване на главата, нараняване в устата, костни наранявания
Социални предпоставки				Хазарт

Описание на избрани нежелани реакции

Дискинезията се появява на ранен стадий в лечението, оценява се като „тежка“ и води до прекратяване на лечението при малък брой пациенти (прибл. 1,5%) и не налага намаляване на дозата при нито един от пациентите.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

При един пациент, подозиран, че приема повече от предписаната дневна доза 100 mg в продължение на един месец, се съобщава за симптоми на обърканост, сънливост, забравяне и разширени зеници. Тези симптоми водят до решение за прекратяване на лечението с лекарствения продукт, без последствия.

След умишлено или случайно предозиране със сафинамид, очакваният характер на събитията или симптомите би бил свързан с неговия фармакодинамичен профил: MAO-B инхибиране с инхибиране, зависимо от активността на Na⁺ канали. Симптомите на прекомерно MAO-B инхибиране (повишаване на нивото на допамина) могат да включват хипертония, постурална хипотензия, халюцинации, възбуда, гадене, повръщане и дискинезия.

Няма известен антидот на сафинамид или някакво специфично лечение за предозиране със сафинамид. При значително предозиране, лечението със сафинамид трябва да се прекрати и трябва да се назначи поддържащо лечение, както е клинично показано.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антипаркинсонови лекарства, инхибитори на моноаминооксидазата тип В.

АТС-код: N04BD03

Механизъм на действие

Сафинамид има допаминергичен и недопаминергичен механизъм на действие. Сафинамид е високо селективен и обратим МАО-В инхибитор, който води до увеличение на екстрацелуларните нива на допамин в стриатума. Сафинамид се свързва с инхибирането на потенциал-зависимите натриеви (Na^+) канали и модулацията на стимулираното освобождаване на глутамат. Не е установено до каква степен недопаминергичните ефекти допринасят за цялостния ефект.

Фармакодинамични ефекти

Фармакокинетичните популационни модели, разработени от проучванията при пациенти с паркинсонизъм, показват, че фармакокинетичните и фармакодинамичните ефекти на сафинамид не зависят от възрастта, пола, теглото, бъбречната функция и експозицията на леводопа. Това показва, че на базата на тези променливи не се налага коригиране на дозата.

Сборните анализи на данните за нежелани събития от плацебо-контролирани проучвания при пациенти с паркинсонизъм показват, че едновременното прилагане на сафинамид заедно с широка гама от често използвани лекарствени продукти при тази популация пациенти (антихипертензивни лекарства, бета-блокери, лекарства, понижаващи холестерола, нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти, инхибитори на протонна помпа, антидепресанти и др.) не е свързано с увеличен риск за нежелани събития. Проучванията не са стратифицирани за съпътстващо лечение и не са извършени рандомизирани проучвания за взаимодействие при тези лекарствени продукти.

Клинична ефикасност

Проучвания в среден до късен стадий при пациенти с БП

Ефикасността на сафинамид като допълнително лечение при пациенти в среден до късен стадий на БП с моторни флукутации, които понастоящем получават само L-DOPA или в комбинация с други лекарствени продукти за БП, е оценена в две двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания: проучване SETTLE (проучване 27919; 50-100 mg/ден; 24 седмици) и проучване 016/018 (50 и 100 mg/ден, 2-годишно, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване).

Първичният показател за ефикасност е промяната от изходната до крайната точка в „ON“ периода без обезпокоителни дискинезии.

Вторичните показатели за ефикасност включват „OFF“ периода, UPDRS II и III (Unified Parkinson's Disease Rating Scale – sections II and III - Унифицирана скала за оценка на болестта на Паркинсон – раздели II и III) и CGI-C (Clinical Global Impression of Change - Клинични общи впечатления за оценка на промяната).

И двете проучвания, SETTLE и 016/018, показват значително превъзходство на сафинамид в сравнение с плацебо при таргетни дози от 50 и 100 mg/ден за първичните и избрани вторични променливи за ефикасност, както са обобщени в таблицата по-долу. Ефектът върху „ON“ периода се запазва в края на 24-месечното двойносляпо лечение за двете дози сафинамид в сравнение с плацебо.

Проучване	016 (24 седмици)			016/018 (2 години)			27919 (SETTLE) (24 седмици)	
	Плацебо	сафинамид		плацебо	сафинамид		плацебо	Сафинамид
		50	100		50	100		50-100 (d)
Доза (mg/ден) (а)	о	50	100	бо	50	100	плацебо	50-100 (d)
Рандомизирани	222	223	224	222	223	224	275	274
Възраст (години) (б)	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)
Продължителност на БП (години) (б)	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” период без обезпокоителни дискинезии (ч) (в)								
Изходна стойност (б)	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)
Промяна по 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 разл. спрямо плацебо		0,5	0,7		0,6	0,7		0,9
95% ДИ		[0,1, 0,9]	[0,3, 1,0]		[0,1, 1,0]	[0,2, 1,1]		[0,6, 1,2]
P-стойност		0,0054	0,0002		0,0110	0,0028		<0,0001
OFF период (ч) (в)								
Изходна стойност (б)	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)
Промяна по 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 разл. спрямо плацебо		-0,6	-0,7		-0,5	-0,6		-1,0
95% ДИ		[-0,9, -0,3]	[-1,0, -0,4]		[-0,8, -0,2]	[-0,9, -0,3]		[-1,3, -0,7]
P-стойност		0,0002	<0,0001		0,0028	0,0003		<0,0001
UPDRS III (в)								
Изходна стойност (б)	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)
Промяна по 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 разл. спрямо плацебо		-1,6	-2,3		-1,2	-2,1		-0,9
95% ДИ		[-3,0, -0,2]	[-3,7, -0,9]		[-2,6, 0,2]	[-3,5, -0,6]		[-1,8, 0,0]

Проучване	016 (24 седмици)			016/018 (2 години)			27919 (SETTLE) (24 седмици)	
	Плацебо	сафинамид		плацебо	сафинамид		плацебо	Сафинамид
		50	100		50	100		50-100 (d)
Р-стойност		0,0207	0,0010		0,0939	0,0047		0,0514
UPDRS II (в)								
Изходна стойност (б)	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)
Промяна по LSM (SE)	-1,2 (0,4)	-1,9 (0,4)	-2,3 (0,4)	-1,4 (0,3)	-2,0 (0,3)	-2,5 (0,3)	-0,8 (0,2)	-1,2 (0,2)
LS разл. спрямо плацебо		-0,7	-1,1		-0,6	-1,1		-0,4
95% ДИ		[-1,3, -0,0]	[-1,7, -0,5]		[-1,3, 0,0]	[-1,8, -0,4]		[-0,9, 0,0]
Р-стойност		0,0367	0,0007		0,0676	0,0010		0,0564
Анализ на отговорилите на лечението (post-hoc) (е) n(%)								
Увеличение на „ON” периода ≥ 60 минути	93 (43,9)	119 (54,8)	121 (56,0)	100 (47,2)	125 (57,6)	117 (54,2)	116 (42,5)	152 (56,3)
Р-стойност		0,0233	0,0122		0,0308	0,1481		0,0013
≥ 60 минути увеличени в „ON” периода и намаление в „OFF” периода и $\geq 30\%$ подобрение по 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)
Р-стойност		0,0216	0,0061		0,0671	0,0827		0,0017
CGI-C: пациенти, които са се подобрили /много са се подобрили	42 (19,8)	72 (33,2)	78 (36,1)	46 (21,7)	62 (28,6)	64 (29,6)	26 (9,5)	66 (24,4)
Р-стойност (е)		0,0017	0,0002		0,0962	0,0575		<0,0001

(а) Дневна таргетна доза, (б) средно стандартно отклонение (СО), (в) популяционен анализ (mITT); MMRM моделът за промяна от изходната до крайната точка включва лечение, регион и визита като фиксирани ефекти и изходна стойност като ковариата; (г) таргетна доза 100 mg/ден; (д) популяционен анализ (mITT); данните са представени като брой (процент) пациенти във всяка група, която отговаря на определението за отговорил; (е) тест „хи-квадрат“ на съотношението на коефициентите на групите за лечение в сравнение с плацебо, при използване на модел на логистична регресия с дълготрайни ефекти при лечение и страна. Стандартна грешка (SE), стандартно отклонение (СО), метод на най-малките квадрати (Least Squares Method, LSM), разлика по метода на най-малките квадрати спрямо плацебо (Least Squares Difference, LS Diff.)
mITT популация: проучване 016/018 - плацебо (n=212), сафинамид 50 mg/ден (n=217) и 100 mg/ден (n=216) и SETTLE - плацебо (n=270), сафинамид 50-100 mg/ден (n=273)..

Педиатрична популация

Фармакодинамичните ефекти на сафинамид не са оценени при деца и юноши.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Абсорбцията на сафинамид е бърза след еднократно и многократно перорално прилагане, като достига t_{max} във времеви диапазон от 1,8-2,8 ч след прием на гладно. Абсолютната бионаличност е висока (95%), като показва, че сафинамид почти напълно се абсорбира след перорално приложение и метаболизмът при първото преминаване през черния дроб е пренебрежим. Поради високата абсорбция сафинамид се класифицира като вещество с висок пермеабилитет.

Разпределение

Обемът на разпределение (V_{ss}) е приблизително 165 l, което е 2,5 пъти телесния обем, а това показва екстензивно екстраваскуларно разпределение на сафинамид. Общият клирънс се определя на 4,6 l/ч, като това класифицира сафинамид като вещество с нисък клирънс.

Свързването на сафинамид с плазмените протеини е 88-90%.

Биотрансформация

При хора сафинамид почти изцяло се елиминира чрез метаболизъм (екскрецията с урината на сафинамид в непроменен вид е <10%), метаболитиран основно от амидази с голям капацитет, които още не са характеризирани. Експериментите *in vitro* показват, че инхибирането на амидазите в човешките хепатоцити води до пълно потискане на образуването на NW-1153. Наличната амидаза в кръвта, плазмата, серума, изкуствения стомашен сок и изкуствения чревен сок, както и човешките карбоксилестерази hCE-1 и hCE-2 не участват в биотрансформацията на сафинамид в NW-1153. Амидазата FAAH успява да катализира образуването на NW-1153 само при ниски стойности. Следователно, други амидази могат да бъдат включени в превръщането до NW-1153. Метаболизмът на сафинамид не зависи от ензимите, базирани на цитохром P450 (CYP).

Изясняването на структурата на метаболитите показва три метаболитни пътя на сафинамид. Основният път включва хидролитично оксидиране на amidната част, което води до образуването на основния метаболит „сафинамидна киселина“ (NW-1153). Друг път включва окислително разцепване на етерна връзка, като така се формира ‘O-дебензилиран сафинамид’ (NW-1199). Накрая се образува ‘N-деалкилирана киселина’ (NW-1689) от окислителното разцепване на аминна връзка на сафинамид (в малка степен) или на основния метаболит сафинамидна киселина (NW-1153) (основно). ‘N-деалкилираната киселина’ (NW-1689)

претърпява конюгация с глюкуроновата киселина, което води до образуването на ацилглюкуронид. Нито един от тези метаболити не е фармакологично активен.

Сафинамид не изглежда да индуцира или инхибира в значителна степен ензимите в клинично значими системни концентрации. *In vitro* проучванията на метаболизма при хората показват, че няма значима индукция или инхибиране на цитохром P450, CYP2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A3/5 в значими концентрации (Стах на несвързания сафинамид е 0,4 µM при 100 mg/ден). Специалните проучвания за взаимодействие от типа „лекарство-лекарство“, проведени с кетоконазол, L-DOPA и субстрати на CYP1A2 и CYP3A4 (кофеин и мидазолам), не показват никакви клинично значими ефекти върху фармакокинетичния профил на сафинамид или L-DOPA, кофеин и мидазолам.

Проучване за баланс на масите показва, че плазмената AUC_{0-24ч} на ¹⁴C-сафинамид в непроменен вид е приблизително 30% от общата AUC_{0-24ч} според радиоактивността, което е показателно за екстензивен метаболизъм.

Транспортери

Предварителните *in vitro* проучвания показват, че сафинамид не е субстрат на транспортерите P-гр, BCRP, OAT1B1, OAT1B3, OATP1A2 или OATP2P1. Метаболитът NW-1153 не е субстрат на OCT2 или OAT1, но е субстрат на OAT3. Това взаимодействие притежава потенциала да намали клирънса на NW-1153 и да увеличи експозицията му; въпреки което, системната експозиция на NW-1153 е ниска (1/10 на изходния сафинамид) и при метаболизирането до вторични и третични метаболити е малко вероятно да има някакво клинично значение.

Сафинамид за кратко инхибира BCRP в тънките черва (вж. точка 4.5). При концентрации от 50µM, сафинамид инхибира OATP1A2 и OATP2P1. Съответните плазмени концентрации на сафинамид са значително по-ниски, следователно и клинично значимото взаимодействие с едновременно прилаганите субстрати на тези транспортери е малко вероятно. NW-1153 не е инхибитор на OCT2, MATE1 или MATE2-K до концентрации от 5µM.

Линейност/нелинейност

Фармакокинетичните параметри на сафинамид показват линейност след единична доза и многократно прилагане. Не се наблюдава зависимост от времето.

Елиминиране

Сафинамид претърпява почти пълна метаболитна трансформация (<10% от прилаганата доза се открива в непроменен вид в урината). Свързаната с веществото радиоактивност се екскретира почти изцяло в урината (76%) и само в малка степен в екскрементите (1,5%) след 192 часа. Терминалният елиминационен полуживот според общата радиоактивност е приблизително 80 часа.

Елиминационният полуживот на сафинамид е 20-30 часа. Достига се стационарно състояние в рамките на една седмица.

Пациенти с чернодробно увреждане

Експозицията на сафинамид при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане се увеличава маргинално (30% при AUC). При пациентите с умерена степен на чернодробно увреждане експозицията се увеличава с около 80% (вж. точка 4.2).

Пациенти с бъбречно увреждане

Умерената или тежка степен на бъбречно увреждане не променя експозицията на сафинамид в сравнение със здрави доброволци (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Наблюдава се дегенерация на ретината при гризачи след многократно прилагани дози сафинамид. Това води до системна експозиция под очакваната системна експозиция при пациенти, на които е давана максималната терапевтична доза. Не се отбелязва дегенерация на ретината при маймуни, въпреки по-високата системна експозиция от тази при гризачи или при пациенти при максималната доза при хора.

Дългосрочните проучвания при животни показват конвулсии (1,6 до 12,8 пъти по-висока експозиция от клиничната експозиция при хора, на базата на плазмената AUC). Наблюдава се хипертрофия на черния дроб и промени в мастите в черния дроб само при гризачи, при експозиции, подобни на тези при хора. Наблюдава се фосфолипидоза основно в белите дробове при гризачи (при експозиции, подобни на тези при хора) и маймуни (при експозиции по-високи от 12 пъти от тези при хора).

Сафинамид не показва генотоксичен потенциал *in vivo* и в няколко от *in vitro* системите, които използват бактерии или клетки на бозайници.

Резултатите, получени от проучванията за канцерогенност при мишки и плъхове, не дават доказателства за туморогенен потенциал, свързан със сафинамид, при системна експозиция съответно 2,3 до 4,0 пъти над очакваната системна експозиция при пациенти, на които е давана максималната терапевтична доза.

Проучванията на фертилитета при женски плъхове показват намален брой имплантации и жълти тела при експозиции, които надхвърлят 3 пъти очакваната експозиция при хора. При мъжките плъхове се наблюдават незначителни морфологични аномалии и намалена скорост на сперматозоидите при експозиции, които надхвърлят 1,4 пъти очакваната експозиция при хора. Фертилитетът при мъжките плъхове не е засегнат.

В проучванията на ембриофеталното развитие при плъхове и зайци са индуцирани малформации при експозиции на сафинамид съответно 2 и 3 пъти по-високи от клиничната експозиция при хора. Проучванията на ембриофеталното развитие показват, че комбинацията от сафинамид с леводопа/карбидопа води до допълнителни ефекти, с по-голяма честота на фетални скелетни аномалии в сравнение с наблюдаваните аномалии и при двете лечения поотделно.

В пре- и постнатално проучване за развитието при плъхове са наблюдавани смъртност на малките, липса на мляко в стомаха и неонатална хепатотоксичност при дозови нива, подобни на очакваната клинична експозиция. Токсичните ефекти върху черния дроб и придружаващите симптоми като жълта/оранжева кожа и череп при новородените, изложени на сафинамид по време на кърмене, се медиират основно чрез вътреутробна експозиция, докато експозицията чрез кърмата на майката оказва само незначително влияние.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза
Кросповидон тип А
Магнезиев стеарат
Силициев диоксид, колоиден безводен

Филмово покритие

Хипромелоза
Макрогол (6000)
Титанов диоксид (E171)
Железен оксид, червен (E172)
Слюда (E555)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/PVDC/Алуминиеви блистерни опаковки с 14, 28, 30, 90 и 100 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания за изхвърляне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zambon S.p.A.
Via Lillo del Duca 10
20091 Bresso (MI) Италия
тел.: +39 02 665241
факс: +39 02 66501492
имейл: info.zambonspa@zambongroup.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Xadago 50 mg филмирани таблетки

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 филмирани таблетки

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. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 24 февруари 2015 г.

Дата на последно подновяване: 19-ти септември 2019 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската Агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 2
D-73614 Schorndorf
Германия

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА - филмирани таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xadago 50 mg филмирани таблетки
сафинамид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа сафинамидов метансулфонат, еквивалентен на 50 mg сафинамид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
90 филмирани таблетки
100 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

xadago 50 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xadago 50 mg таблетки
сафинамид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zambon S.p.A.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА – филмирани таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Хадаго 100 mg филмирани таблетки
сафинамид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа сафинамидов метансулфонат, еквивалентен на 100 mg сафинамид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
90 филмирани таблетки
100 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

xadago 100 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xadago 100 mg таблетки
сафинамид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zambon S.p.A.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Xadago 50 mg филмирани таблетки
Xadago 100 mg филмирани таблетки
сафинамид (safinamide)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Xadago и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Xadago
3. Как да приемате Xadago
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Xadago
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Xadago и за какво се използва

Xadago е лекарство, което съдържа активното вещество сафинамид. То действа за увеличаване нивото на вещество в мозъка, наречено допамин, което участва в контрола на движенията. Веществото допамин е в намалени количества в мозъка на пациенти с болест на Паркинсон. Xadago се използва за лечение на болестта на Паркинсон при възрастни.

Xadago се добавя към постоянна доза лекарство, наречено леводопа, самостоятелно или в комбинация с други лекарства, при пациенти с междинен до късен стадии на болестта на Паркинсон, с внезапна промяна от състоянието на подвижност „ON“ период към състоянието на затруднена подвижност „OFF“ период и обратно.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Xadago

Не приемайте Xadago

- ако сте алергични към сафинамид или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6);
- ако приемате някое от следните лекарства:
 - инхибитори на моноаминоксидазата (MAO) като селегилин, разагилин, моклобемид, фенелзин, изокарбоксазид, транилципромин (например за лечение на болест на Паркинсон или депресия, или за употреба при някакво друго заболяване).
 - петидин (силно обезболяващо).
Трябва да изчакате най-малко 7 дни след спиране на лечението с Xadago, преди да започнете лечение с MAO инхибитори или петидин.
- ако Ви е казано, че имате тежко заболяване на черния дроб
- ако имате очно заболяване, което може да Ви изложи на риск от потенциално увреждане на ретината (светлочувствителните слоеве в задната част на окото), например албинизъм (липса на пигмент в кожата и очите), дегенерация на ретината (загуба на клетки от светочувствителния слой в задната част на окото), или увеит (възпаление в окото),

наследствена ретинопатия (наследствено нарушение на зрението) или тежка прогресивна диабетна ретинопатия (прогресивно намаляване на зрението заради диабета)

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемате Xadago:

- Ако имате чернодробни проблеми;
- Пациентите и тези, които ги обгрижват, трябва да са запознати, че при други лекарства за болестта на Паркинсон се съобщава за определени натрапливи поведения като натрапливост, натрапчиви мисли, патологична склонност към хазарт, повишено либидо, хиперсексуалност, импулсивно поведение и натраплива склонност към харчене или пазаруване.
- При съпътстваща употреба на Xadago и леводопа може да се появят или влошат неволните внезапни движения.

Деца и юноши

Xadago не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18-годишна възраст, тъй като липсват данни за безопасността и ефикасността при тази популация.

Други лекарства и Xadago

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Посъветвайте се с Вашия лекар, преди да приемате което и да е от следните лекарства заедно с Xadago:

- лекарства за настинка или кашлица, които съдържат декстрометорфан, ефедрин или псевдоефедрин
- лекарства, наречени селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI), използвани обикновено за лечението на тревожност, както и на някои разстройства на личността (например флуоксетин или флувоксамин);
- лекарства, наречени инхибитори на обратното захващане на серотонин-норепинефрин (SNRI), използвани за лечение на голям депресивен епизод и други нарушения в настроението като венлафаксин
- Лекарства при висок холестерол, като розувастатин, питавастатин, правастатин
- Антибиотик от групата на флуорохинолоните, като ципрофлоксацин
- Лекарства, които влияят на имунната система, като метотрексат
- Лекарства за лечение на метастазирал карцином, като топотекан
- Лекарство за лечение на болка и възпаление, като диклофенак
- Лекарства за лечение на диабет тип 2, като глибурид, метформин
- Лекарства за лечение на вирусна инфекция, като ацикловир, ганцикловир

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Бременност

Xadago не трябва да се използва по време на бременност или от жени с детероден потенциал, които не използват ефективна контрацепция.

Кърмене

Xadago не трябва да се прилага в периода на кърмене, тъй като има вероятност Xadago да се отделя в кърмата.

Шофиране и работа с машини

Сънливост и замаяване могат да се появят при лечение със сафинамид; трябва да внимавате при работа с опасни машини или шофиране, докато не сте достатъчно убедени, че Xadago не оказва никакво влияние върху Вас.

Посъветвайте се с Вашия лекар преди да шофирате или да работите с машини.

3. Как да приемате Xadago

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

Препоръчителната начална доза Xadago е 1 таблетка от 50 mg, която може да се увеличи до една таблетка от 100 mg, приета през устата веднъж дневно, за предпочитане сутрин, с вода. Xadago може да се приема със или без храна.

Ако страдате от умерено намалена чернодробна функция, не трябва да приемате повече от 50 mg дневно; Вашият лекар ще Ви посъветва дали това се отнася за Вас.

Ако сте приели повече от необходимата доза Xadago

Ако сте приели прекалено много таблетки Xadago, можете да получите високо кръвно налягане, тревожност, обърканост, лесно забравяне, сънливост, замаяност, гадене или повръщане, разширени зеници или да се появят неволни внезапни движения. Веднага се свържете с Вашия лекар и вземете опаковката с Xadago с Вас.

Ако сте пропуснали да приемете Xadago

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Прескочете пропуснатата доза и вземете следващата доза в обичайното време, когато я приемате.

Ако сте спрели приема на Xadago

Не спирайте да приемате Xadago, без първо да сте разговаряли с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Потърсете медицинска помощ в случай на хитертонична криза (много високо кръвно налягане, припадък), злокачествен невролептичен синдром (объркване, изпотяване, скованост на мускулите, хипертермия, увеличени нива на ензима креатинкиназа в кръвта), серотонинов синдром (объркване, високо кръвно налягане, скованост на мускулите, халюцинации) и ниско кръвно налягане.

Съобщава се за следните нежелани реакции при пациенти в междинния до късен стадий на болестта на Паркинсон (пациенти, които приемат сафинамид в допълнение към леводопа самостоятелно или в комбинация с други лекарства за болестта на Паркинсон):

Чести: (може да засегнат до 1 на 10 души): безсъние, затруднение при изпълнение на волеви движения, сънливост, световъртеж, главоболие, влошаване на болестта на Паркинсон, помътняване на лещата на окото, спадане на кръвното налягане при заставане в изправено положение, гадене, падане.

Нечести: (може да засегнат до 1 на 100 души) инфекция в урината, рак на кожата, ниско съдържание на желязо в кръвта, намален брой на белите кръвни клетки, отклонения в стойностите на червените кръвни клетки, намален апетит, високо съдържание на мазнини в кръвта, повишен апетит, повишена кръвна захар, виждане на несъществуващи неща, чувство за тъга, необичайни сънища, страх и притеснение, състояние на обърканост, промени в

настроението, повишен сексуален интерес, абнормно мислене и възприятие, безпокойство, нарушения на съня, изтръпване, нестабилност, загуба на чувствителност, продължителна неестествена мускулна контракция, усещане за дискомфорт в главата, затруднен говор, припадък, нарушения на паметта, замъгляване на зрението, сляпо петно, двойно виждане, непоносимост към светлина, заболявания на светлочувствителния слой в задната част на окото, зачервяване на очите, повишено очно налягане, световъртеж, сърцебиене, ускорен пулс, неравномерен сърдечен ритъм, забавена сърдечна дейност, високо кръвно налягане, ниско кръвно налягане, разширени вени, кашлица, затруднено дишане, хрема, запек, киселини в стомаха, повръщане, сухота в устата, диария, коремна болка, парене в стомаха, газове, усещане за ситост, изтичане на слюнка от устата, язви в устата, изпотяване, генерализиран сърбеж, чувствителност към светлина, зачервяване на кожата, болки в гърба, болки в ставите, крампи, скованост, болки в краката или ръцете, мускулна слабост, усещане за тежест, често уриниране през нощта, болка при уриниране, затруднения в секса при мъжете, умора, чувство на слабост, нестабилно ходене, подуване на краката, болка, чувство за топлина, загуба на тегло, повишаване на теглото, отклонения в стойностите на кръвните изследвания, високо съдържание на мазнини в кръвта, повишена захар в кръвта, абнормна ЕКГ, отклонения в стойностите на чернодробните функционални тестове, отклонения при изследвания на урината, понижено кръвно налягане, повишено кръвно налягане, промени в показателите при очни изследвания, фрактура на крака.

Редки: (може да засегнат до 1 на 1 000 души) пневмония, кожна инфекция, болки в гърлото, назална алергия, зъбна инфекция, вирусна инфекция, неракови заболявания/образувания на кожата, отклонения в стойностите на белите кръвни клетки, тежка загуба на тегло и слабост, повишен калий в кръвта, неконтролируем подтик, замъгляване на съзнанието, дезориентация, погрешно възприятие на образи, намален интерес към секса, мисли, от които не можете да се освободите, чувство, че някой Ви преследва, преждевременна еякулация, неконтролируемо желание за сън, страх от социални ситуации, мисли за самоубийство, непохватност, лесно разсейване, загуба на вкуса, слаби/забавени рефлексии, разпространяващи се болки в краката, непрекъснато желание да движите краката, сънливост, очни промени, прогресивно намаляване на зрението поради диабет, повишено сълзоотделяне, нощна слепота, кривогледство, инфаркт, свиване/стесняване на кръвоносните съдове, много високо кръвно налягане, стягане в гърдите, затруднен говор, затруднено/болезнено преглъщане, пептична язва, гадене, стомашни кръвоизливи, жълтеница, загуба на коса, мехури, кожна алергия, кожни заболявания, синини, лющеща се кожа, нощно изпотяване, болки по кожата, промяна в цвета на кожата, псориазис, излющваща се кожа, възпаление на стави на гръбначния стълб поради автоимунно заболяване, болка в ребрата, подуване на ставите, мускулно-скелетна болка, мускулна болка, болки във врата, болки в ставите, киста в ставата, неконтролируема нужда за уриниране, често уриниране, гной в урината, затруднено уриниране, проблеми с простатата, болка в гърдите, намален ефект от лекарства, непоносимост към лекарства, усещане за студ, не се чувствате добре, повишена температура, суха кожа, сухота в очите и устата, отклонения в стойностите на кръвните изследвания, треска, шум на сърцето, анормални сърдечни тестове, посиняване/подуване след контузия, запушване на кръвоносен съд поради образуване на мастна плака, травма на главата, травма на устата, костни наранявания, хазарт.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Xadago

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след „Годен до:“.

Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Xadago

- Активното вещество е сафинамид. Всяка таблетка съдържа 50 mg или 100 mg сафинамид (като метансулфонат).
- Другите съставки са:
 - Ядро на таблетката: микрокристална целулоза, кросповидон тип А, магнезиев стеарат, колоиден безводен силициев диоксид
 - Покритие на таблетката: хипромелоза, макрогол 6 000, титанов диоксид (E171), червен железен оксид (E172), слюда (E555).

Как изглежда Xadago и какво съдържа опаковката

Xadago 50 mg са оранжеви до медни на цвят, кръгли, двойно-вдлъбнати филмирани таблетки с диаметър 7 мм, с метален блясък, с изпъкнало релефно означение на количеството активно вещество в дозова единица „50“ от едната страна на таблетката.

Xadago 100 mg са оранжеви до медни на цвят, кръгли, двойно-вдлъбнати филмирани таблетки с диаметър 9 мм, с метален блясък, с изпъкнало релефно означение на количеството активно вещество в дозова единица „100“ от едната страна на таблетката.

Xadago се доставя в опаковки, които съдържат 14, 28, 30, 90 или 100 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Zambon S.p.A.
Via Lillo del Duca 10
20091 Bresso (MI)
Италия
тел.: +39 02665241
факс: +39 02 66501492
имейл: info.zambonspa@zambongroup.com

Производител

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 2
D- 73614 Schorndorf
Германия

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**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/Šími: + 39 02665241

Italia

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

Danmark/Norge/Suomi/Finland/Sverige

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

Nederland

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

Deutschland/Österreich

Zambon GmbH
Tel: 00800 92626633

Portugal

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

España

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

Hrvatska/Slovenija

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

Česká republika

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

Slovenská republika

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

Ελλάδα

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

Lietuva

UAB „Norameda“
el: + 370 5 2306499

Magyarország

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

Дата на последно преразглеждане на листовката .

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.