ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xadago 50 mg Filmtabletten
Xadago 100 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Xadago 50 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält Safinamidmesilat entsprechend 50 mg Safinamid.

Xadago 100 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält Safinamidmesilat entsprechend 100 mg Safinamid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

Xadago 50 mg Filmtabletten

Orange- bis kupferfarbene, runde, bikonkave Filmtablette mit einem Durchmesser von 7 mm und metallischem Glanz, auf einer Seite der Tablette mit der Prägung „50“ für die Stärke versehen.

Xadago 100 mg Filmtabletten

Orange- bis kupferfarbene, runde, bikonkave Filmtablette mit einem Durchmesser von 9 mm und metallischem Glanz, auf einer Seite der Tablette mit der Prägung „100“ für die Stärke versehen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1. Anwendungsgebiete

Xadago ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit (PK) als Zusatztherapie zu einer stabilen Dosis Levodopa (L-Dopa) (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson-Arzneimitteln) bei Patienten im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen.

4.2. Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Behandlung mit Safinamid sollte mit einer Dosis von 50 mg täglich begonnen werden. Diese Tagesdosis kann je nach den individuellen klinischen Erfordernissen auf 100 mg/Tag erhöht werden. Wurde eine Dosis ausgelassen, sollte die nächste Dosis am folgenden Tag zur üblichen Zeit eingenommen werden.

Ältere Menschen
Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Zur Anwendung von Safinamid bei Patienten im Alter über 75 Jahren liegen nur begrenzte Erfahrungen vor.

Eingeschränkte Leberfunktion
Die Anwendung von Safinamid ist bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die niedrigere Dosis von 50 mg/Tag wird für Patienten mit mittelschwer eingeschränkter Leberfunktion empfohlen. Schreitet die Leberfunktionsstörung vom mittelschweren ins schwere Stadium fort, sollte Safinamid abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Nierenfunktion
Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Safinamid bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.
Safinamid sollte mit Wasser eingenommen werden.
Safinamid kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

4.3. Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
Gleichzeitige Behandlung mit anderen Monoaminoxidase-(MAO)-Hemmern (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).
Gleichzeitige Behandlung mit Pethidin (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).
Anwendung bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.2).
Anwendung bei Patienten mit Albinismus, Netzhautdegeneration, Uveitis, erblich bedingter Retinopathie oder schwerer progressiver diabetischer Retinopathie (siehe Abschnitte 4.4 und 5.3).

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemeiner Warnhinweis

Im Allgemeinen kann Safinamid zusammen mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) in der niedrigsten wirksamen Dosis angewendet werden, sofern besonderes Augenmerk auf die serotonergen Symptome gelegt wird. Insbesondere sollte die gleichzeitige Anwendung von Safinamid und Fluoxetin oder Fluvoxamin vermieden werden oder diese Arzneimittel sollten, sofern eine gleichzeitige Behandlung erforderlich ist, in niedriger Dosis angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5). Eine Auswaschphase entsprechend fünf Halbwertszeiten des zuvor angewendeten SSRI sollte vor Einleitung der Behandlung mit Safinamid in Betracht gezogen werden.

Zwischen dem Absetzen von Safinamid und dem Beginn einer Behandlung mit MAO-Hemmern oder Pethidin müssen mindestens 7 Tage liegen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5.)

Wenn Safinamid gleichzeitig mit Produkten angewendet wird, die BCRP-Substrate sind, ziehen Sie bitte die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels des jeweiligen Produkts zurate.

Eingeschränkte Leberfunktion

Vorsicht ist geboten, wenn eine Behandlung mit Safinamid bei Patienten mit mittelschwer eingeschränkter Leberfunktion eingeleitet wird. Schreitet die Einschränkung der Leberfunktion vom mittelschweren ins schwere Stadium fort, sollte Safinamid abgesetzt werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 5.2).

Potenzial für eine Netzhautdegeneration bei Patienten mit anamnestisch bekannter Netzhauterkrankung

Safinamid darf nicht angewendet werden bei Patienten mit einer ophthalmologischen Vorgeschichte, die das Risiko von potenziellen Wirkungen auf die Netzhaut erhöhen könnte (z. B. Patienten mit positiver Familienanamnese für Netzhauterkrankungen oder anamnestisch bekannte Uveitis), siehe Abschnitte 4.3 und 5.3.

Impulskontrollstörungen (IKS)

Impulskontrollstörungen können bei Patienten auftreten, die mit Dopamin-Agonisten und/oder dopaminergen Therapien behandelt werden. Auch bei Anwendung anderer MAO-Hemmer wurden bereits Fälle von IKS berichtet. Safinamid wurde bisher nicht mit einem zunehmenden Auftreten von IKS in Verbindung gebracht.
Patienten und Betreuer sollten besonders auf die verhaltensbezogenen Symptome von IKS aufmerksam gemacht werden, die bei mit MAO-Hemmern behandelten Patienten beobachtet wurden, z.B. Fälle von Zwangshandlungen, Zwangsgedanken, Spielsucht, verstärkter Libido, Hypersexualität, impulsivem Verhalten und zwanghaftem Ausgeben von Geld oder Kaufsucht.

Dopaminerge Nebenwirkungen

Wenn Safinamid als Begleittherapie zu Levodopa angewendet wird, können sich die Nebenwirkungen von Levodopa verstärken, eine bereits vorliegende Dyskinesie kann sich verschlimmern und eine Reduktion der Levodopa-Dosis erfordern. Diese Wirkung zeigte sich nicht, wenn Safinamid im frühen Parkinson-Stadium zusätzlich zu Dopamin-Agonisten angewendet wurde.

4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln *in vivo* und *in vitro*

MAO-Hemmer und Pethidin
Safinamid darf nicht zusammen mit anderen MAO-Hemmern (z. B. Moclobemid) angewendet werden, da das Risiko einer nicht-selektiven MAO-Hemmung bestehen könnte, die möglicherweise zu einer hypertensiven Krise führt (siehe Abschnitt 4.3).

Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden bei der gleichzeitigen Anwendung von Pethidin und MAO-Hemmern berichtet. Da es sich hierbei um eine Wirkung der Arzneimittelklasse handeln kann, ist die gleichzeitige Anwendung von Safinamid und Pethidin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Es liegen Berichte zu Arzneimittel-Wechselwirkungen bei der gleichzeitigen Anwendung von MAO-Hemmern und Sympathomimetika vor. Im Hinblick auf die MAO-hemmende Wirkung von Safinamid ist bei der gleichzeitigen Anwendung von Safinamid und Sympathomimetika, wie sie in nasalen und

oralen Dekongestiva oder in Erkältungspräparaten mit Ephedrin oder Pseudoephedrin vorkommen, Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Dextromethorphan
Es liegen Berichte zu Arzneimittel-Wechselwirkungen bei der gleichzeitigen Anwendung von Dextromethorphan und nicht-selektiven MAO-Hemmern vor. Im Hinblick auf die MAO-hemmende Wirkung von Safinamid wird die gleichzeitige Anwendung von Safinamid und Dextromethorphan nicht empfohlen; wenn eine gleichzeitige Behandlung erforderlich ist, ist bei der Anwendung Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Antidepressiva
Die gleichzeitige Anwendung von Safinamid und Fluoxetin oder Fluvoxamin sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4); diese Vorsichtsmaßnahme basiert auf dem – wenn auch seltenen – Auftreten schwerwiegender Nebenwirkungen (z. B. dem Serotoninsyndrom), die bei der Anwendung von SSRI und Dextromethorphan zusammen mit MAO-Hemmern vorgekommen sind. Gegebenenfalls sollte bei der gleichzeitigen Anwendung dieser Arzneimittel die niedrigste wirksame Dosis angewendet werden. Eine Auswaschphase entsprechend fünf Halbwertszeiten des zuvor angewendeten SSRI sollte vor Einleitung der Behandlung mit Safinamid in Betracht gezogen werden.

Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden bei der gleichzeitigen Anwendung von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI), trizyklischen/tetrazyklischen Antidepressiva und MAO-Hemmern berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Im Hinblick auf die selektive und reversible MAO-B-hemmende Aktivität von Safinamid können Antidepressiva zwar angewendet werden, sollten aber in der niedrigsten erforderlichen Dosis angewendet werden.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln *in vivo* und *in vitro*

Safinamid kann BCRP *in vitro* vorübergehend hemmen. In Arzneimittelinteraktionsstudien am Menschen wurde eine schwache Interaktion mit Rosuvastatin (Zunahme des AUC-Werts um das 1,25- bis 2,00-Fache) und keine signifikante Interaktion mit Diclofenac festgestellt.
Es wird empfohlen, Patienten zu überwachen, wenn Safinamid geleichzeitig mit Arzneimitteln, die BCRP-Substrate sind (z. B. Rosuvastatin, Pitavastatin, Pravastatin, Ciprofloxacin, Methotrexat, Topotecan, Diclofenac oder Glyburid), eingenommen wird, und deren Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zurate zu ziehen, um festzustellen, ob eine Dosisanpassung notwendig ist.

Safinamid wird fast ausschließlich über Metabolisierung eliminiert, dies wird hauptsächlich durch bisher nicht näher beschriebene Amidasen mit hoher Kapazität vermittelt. Safinamid wird vorwiegend über den Urin, ausgeschieden. In humanen Lebermikrosomen (HLM) scheint der Schritt der N-Dealkylierung von CYP3A4 katalysiert zu werden, da die Clearance von Safinamid in HLM um 90 % vom Ketoconazol gehemmt wurde.

Safinamid hemmt OCT1 *in vitro* in klinisch relevanten Konzentrationen im Pfortaderblut. Daher ist Vorsicht geboten, wenn Safinamid gleichzeitig mit Arzneimitteln verabreicht wird, die OCT1 Substrate sind und eine vergleichbare T_{max} wie Safinamid haben (2 Stunden)(z. B. Metformin, Aciclovir, Ganciclovir), da die Kombination zu einer erhöhten Exposition mit diesen Substraten führen könnte.

Der Metabolit NW-1153 ist in klinisch relevanten Konzentrationen ein Substrat für OAT3. Arzneimittel, die OAT3 hemmen und als Begleitmedikation zu Safinamid angewendet werden, können die Clearance von NW-1153 vermindern und so die systemische Exposition erhöhen. Die systemische Exposition von NW-1153 ist niedrig (1/10 des ursprünglichen Safinamids). Diese potenzielle Erhöhung ist höchstwahrscheinlich nicht klinisch relevant, da NW-1153, das erste Produkt auf dem Stoffwechselweg, zu sekundären und tertiären Metaboliten weiter transformiert wird.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Safinamid sollte bei Frauen im gebärfähigen Alter nicht angewendet werden, es sei denn dass eine zuverlässige Verhütungsmethode angewendet wird.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Safinamid bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Xadago während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten vom Tier haben gezeigt, dass Safinamid in die Muttermilch ausgeschieden wird (für Details siehe Abschnitt 5.3).

Ein Risiko für den gestillten Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Xadago sollte während der Stillzeit nicht eingenommen werden.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien weisen darauf hin, dass eine Behandlung mit Safinamid mit Nebenwirkungen auf die Reproduktionsleistung der weiblichen Ratte und die Spermienqualität in Verbindung steht. Die Fertilität der männlichen Ratte wird nicht beeinträchtigt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7. Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Somnolenz und Schwindel können während der Behandlung mit Safinamid auftreten, deshalb sollten die Patienten vor der Bedienung von gefährlichen Maschinen, einschließlich Kraftfahrzeugen, gewarnt werden, solange sie sich noch nicht ausreichend sicher sind, dass Safinamid sie nicht beeinträchtigt.

4.8. Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die während der Behandlung am häufigsten berichtete Nebenwirkung von Safinamid war Dyskinesie, wenn es in Kombination mit L-Dopa allein oder in Kombination mit anderen PK-Arzneimitteln angewendet wurde.

Es ist bekannt, dass schwerwiegende Nebenwirkungen bei der gleichzeitigen Anwendung von SSRIs, SNRIs, trizyklischen / tetrazyklischen Antidepressiva und MAO-Hemmern auftreten, z. B. hypertensive Krise (hoher Blutdruck, Kollaps), malignes neuroleptisches Syndrom (Verwirrtheit, Schwitzen, Muskelrigidität, Hyperthermie, CPK-Anstieg), Serotonin Syndrom (Verwirrtheit, Hypertonie, Muskelsteifigkeit, Halluzinationen) und Hypotonie. Es liegen Berichte über Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung von MAO-Hemmern und Sympathomimetika vor.

Impulskontrollstörungen; Spielsucht, gesteigerte Libido, Hypersexualität, zwanghaftes Ausgeben von Geld oder Kaufsucht, Essattacken (Binge-Eating) und zwanghaftes Essen können bei Patienten während der Behandlung mit Dopamin-Agonisten und/oder anderen dopaminergen Arzneimitteln auftreten.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die nachstehende Tabelle umfasst alle Nebenwirkungen in klinischen Studien, bei denen ein Zusammenhang in Betracht gezogen wurde.

Die Nebenwirkungen sind entsprechend ihrer Häufigkeit anhand der folgenden Konventionen geordnet: sehr häufig (≥1/10) und häufig (≥1/100, <1/10), gelegentlich (≥1/1 000, <1/100), selten (≥1/10 000, <1/1 000), sehr selten (<1/10 000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklassen	**Sehr häufig**	**Häufig**	**Gelegentlich**	**Selten**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Harnwegsinfektionen	Bronchopneumonie, Furunkel, Nasopharyngitis, Pyodermie, Rhinitis, Zahninfektion, Virusinfektionen
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)			Basalzellenkarzinom	Akrochordon, melanozytärer Nävus, seborrhoische Keratose, Hautpapillom
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Anämie, Leukopenie, Anomalie der roten Blutkörperchen	Eosinophilie, Lymphopenie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Verminderter Appetit, Hypertriglyceridämie, erhöhter Appetit, Hypercholesterolämie Hyperglykämie	Kachexie, Hyperkaliämie
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit	Halluzinationen, Depressionen, anomale Träume, Angst, Verwirrtheitszustände, Affektlabilität, gesteigerte Libido, Psychosen, Unruhe, Schlafstörungen	Zwangsstörungen, Delirium, Desorientiertheit, Illusionen, impulsives Verhalten, Libidoverlust, Zwangsgedanken, Paranoia, vorzeitige Ejakulation, Schlafattacken, soziale Phobie, Suizidgedanken

Systemorganklassen	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Nervensystems		Dyskinesie Somnolenz, Schwindel, Kopfschmerzen, Parkinson-Krankheit	Parästhesie, Gleichgewichtsstörungen, Hypoästhesie, Dystonie, Kopfbeschwerden, Dysarthrie, Synkopen, Kognitive Störungen	Koordinationsstörungen, Aufmerksamkeitsstörungen, Dysgeusie, Hyporeflexie, radikuläre Schmerzen, Restless-Legs-Syndrom, Sedierung
Augenerkrankungen		Katarakt	Visustrübung Skotom, Diplopie, Photophobie, Erkrankungen der Netzhaut, Konjunktivitis, Glaukom	Amblyopie, Chromatopsie, diabetische Retinopathie, Erythropsie, Augenblutung, Augenschmerzen, Augenlidödem, Hypermetropie, Keratitis, gesteigerte Tränensekretion, Nachtblindheit, Papillenödem, Presbyopie, Strabismus
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Vertigo	
Herzerkrankungen			Herzklopfen, Tachykardie, Sinusbradykardie, Arrhythmien	Myokardinfarkt
Gefäßerkrankungen		Orthostatische Hypotonie	Hypertonie, Hypotonie, Krampfadern	Arterieller Spasmus Arteriosklerose, hypertensive Krise
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Husten, Dyspnoe, Rhinorrhö	Bronchospasmus, Dysphonie, oropharyngeale Schmerzen, oropharyngealer Spasmus

Systemorganklassen	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit	Verstopfung, Dyspepsie, Erbrechen, Mundtrockenheit, Diarrhoe, Abdominalschmerzen, Gastritis, Flatulenz, abdominale Distension, Speichelhypersekretion, gastroösophageale Refluxkrankheit, aphthöse Stomatitis	Magengeschwür, Würgen, Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt
Leber- und Gallenerkrankungen				Hyperbilirubinämie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Hyperhidrose, allgemeiner Juckreiz, Photosensibilität, Erythem	Alopezie, Blasen, Kontaktdermatitis, Dermatose, Ekchymose, lichenoide Keratose, nächtliches Schwitzen, Hautschmerzen, Pigmentstörungen, Psoriasis, seborrhoische Dermatitis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Rückenschmerzen, Arthralgia, Muskelspasmen, Muskelrigidität, Schmerzen in den Extremitäten, Muskelschwäche, Gefühl der Schwere	Spondylitis ankylosans, Flankenschmerzen, Gelenkschwellungen, Schmerzen der Skelettmuskulatur, Myalgie, Nackenschmerzen, Osteoarthritis, Synovialzyste
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Nykturie, Dysurie	Harndrang Polyurie, Pyurie, verzögerter Harnfluss
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Erektile Dysfunktion	benigne Prostatahyperplasie, Erkrankungen der Brust, Brustschmerzen

Systemorganklassen	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Fatigue, Asthenie, Gangstörungen, peripheres Ödem, Schmerzen, Hitzegefühl	verminderte Arzneimittelwirksamkeit, Arzneimittelunverträglichkeit, Kältegefühl, Krankheitsgefühl, Pyrexie, Xerosis
Untersuchungen			Gewichtszunahme, Kreatinphosphokinase im Blut erhöht, Triglyceride im Blut erhöht, Blutzuckerspiegel erhöht, Harnstoff im Blut erhöht, alkalische Phosphotase im Blut erhöht, Bikarbonat im Blut erhöht, Kreatinin im Blut erhöht, EKG mit verlängerter QT-Zeit, anomaler Leberfunktionstest, anomale Urinanalysewerte, erhöhter Blutdruck, erniedrigter Blutdruck, anomaler ophthalmologischer Diagnosetest	Kalzium im Blut erniedrigt, Kalium im Blut erniedrigt, Cholesterin im Blut erniedrigt, erhöhte Körpertemperatur, Herzgeräusche, anomales Belastungs-EKG, Hämatokrit erniedrigt, Hämoglobin erniedrigt, International Normalized Ratio-Wert erniedrigt, Lymphozytenzahl erniedrigt, Blutplättchenzahl erniedrigt, Lipoprotein niederer Dichte erhöht
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Stürze	Fußfraktur	Prellungen, Fettembolien, Kopfverletzungen, Verletzungen des Mundes, Verletzungen des Skelettsystems
Soziale Umstände				Spielsucht

<u>Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen</u>

Dyskinesie trat früh während der Behandlung auf, wurde als „schwerwiegend“ eingestuft, führte bei sehr wenigen Patienten (ca. 1,5%) zum Therapieabbruch und erforderte keine Dosisreduktion bei den Patienten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9. Überdosierung

Bei einem Patienten mit Verdacht auf Einnahme von mehr als der verordneten Tagesdosis von 100 mg über einen Monat wurden Symptome von Verwirrtheit, Schläfrigkeit, Vergesslichkeit und erweiterte Pupillen berichtet. Diese Symptome klangen nach Absetzen des Arzneimittels ohne Folgen ab.

Die zu erwartenden Ereignisse oder Symptome nach absichtlicher oder unabsichtlicher Überdosierung von Safinamid entsprechen vermutlich seinem pharmakodynamischen Profil: MAO-B-Hemmung mit aktivitätsabhängiger Hemmung der Na^+-Kanäle. Zu den Symptomen einer übermäßigen MAO-B-Hemmung (Erhöhung des Dopaminspiegels) könnten Hypertonie, lageabhängige Hypotonie, Halluzinationen, Agitiertheit, Übelkeit, Erbrechen und Dyskinesien zählen.

Ein Safinamid-Antidot oder eine spezifische Behandlung bei einer Überdosierung von Safinamid ist nicht bekannt. Im Falle einer beträchtlichen Überdosis sollte die Safinamid-Behandlung abgebrochen und nach klinischer Indikation eine unterstützende Behandlung erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Anti-Parkinson-Mittel, Monoaminoxidase-B-Hemmer
ATC-Code: N04BD03

Wirkmechanismus

Safinamid wirkt sowohl über einen dopaminergen als auch über einen nicht-dopaminergen Wirkmechanismus. Safinamid ist ein hoch-selektiver und reversibler MAO-B-Hemmer, der eine Erhöhung des extrazellulären Dopamin-Spiegels im Striatum auslöst. Safinamid wird mit der zustandsabhängigen Hemmung der spannungsgesteuerten Natrium (Na^+)-Kanäle und der Modulation der stimulierten Freisetzung von Glutamat in Zusammenhang gebracht. Inwiefern die nicht-dopaminergen Wirkungen zur allgemeinen Wirkung beitragen, ist nicht erwiesen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Populations-PK-Modelle aus Studien an Patienten mit Parkinson-Krankheit weisen darauf hin, dass die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Wirkungen von Safinamid nicht abhängig von Alter, Geschlecht, Gewicht, Nierenfunktion und Levodopa-Exposition sind, was darauf schließen lässt, dass auf Grundlage dieser Variablen Dosisanpassungen nicht erforderlich sind. Gepoolte Analysen von Daten zu unerwünschten Ereignisse aus placebo-kontrollierten Studien mit Parkinson-Patienten deuten darauf hin, dass die gleichzeitige Anwendung von Safinamid zusammen mit einer breiten Palette häufig bei dieser Patientenpopulation angewendeter Arzneimittel (Antihypertonika, Betablocker, Cholesterinsenker, nicht-steroidale entzündungshemmende Arzneimittel, Protonenpumpenhemmer, Antidepressiva etc.) nicht mit einem erhöhten Nebenwirkungsrisiko in Zusammenhang stand. Die

Studien waren hinsichtlich der Begleitmedikation nicht stratifiziert, und es wurden für diese Arzneimittel keine randomisierten Studien zu Wechselwirkungen durchgeführt.

Klinische Wirksamkeit

Studien mit Parkinson-Patienten im mittleren bis Spätstadium
Die Wirksamkeit von Safinamid als Zusatztherapie bei Parkinson-Patienten im mittleren bis Spätstadium (LSPD) mit motorischer Fluktuation, die zum aktuellen Zeitpunkt L-Dopa allein oder in Kombination mit anderen PK-Arzneimitteln erhielten, wurde in zwei doppelblinden, placebo-kontrollierten Studien beurteilt: Studie SETTLE (Studie 27919; 50-100 mg/Tag; 24 Wochen) und Studie 016/018 (50 und 100 mg/Tag; ,2-jährige, doppelblinde, placebo-kontrollierten Studie).

Der primäre Wirksamkeitsparameter bestand in der Änderung ab Baseline bis zum Endpunkt in „ON-Zeit ohne belastende Dyskinesie“.

Sekundäre Wirksamkeitsparameter enthielten OFF-Zeit-, UPDRS II- und III-Beurteilungen (Unified Parkinson’s Disease Rating Scale – Abschnitte II und III) und CGI-C-Beurteilungen (Clinical Global Impression of Change).

Sowohl die SETTLE- als auch die 016/018-Studie wiesen für die in nachstehender Tabelle zusammengefassten primären sowie ausgewählte sekundäre Wirksamkeitsvariablen auf eine signifikante Überlegenheit der Safinamid-Zieldosen von 50 und 100 mg/Tag im Vergleich zu Placebo hin. Die ON-Zeit-Wirksamkeit blieb im Vergleich zum Placebo bis zum Ende der 24-monatigen doppelblinden Behandlungszeit für beide Safinamid-Dosen erhalten.

Studie	**016 (24 Wochen)**			**016/018 (2 Jahre)**			**27919 (SETTLE) (24 Wochen)**	
Dosis (mg/Tag) (a)	**Placebo**	**Safinamid**		**Placebo**	**Safinamid**		**Placebo**	**Safinamid**
		50	**100**		**50**	**100**		**50-100 (Tag)**
Randomisiert	222	223	224	222	223	224	275	274
Alter (Jahre) (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)
PK-Dauer (Jahre) (b)	8,4 (3,8)	7,9 (3,9)	8,2 (3,8)	8,4 (3,8)	7,9 (3,9)	8,2 (3,8)	9,0 (4,9)	8,9 (4,4)
ON-Zeit ohne belastende Dyskinesie (Std.) (c)								
Baseline (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)
Änderung LSM (SE)	0,5 (0,2)	1,0 (0,2)	1,2 (0,2)	0,8 (0,2)	1,4 (0,2)	1,5 (0,2)	0,6 (0,1)	1,4 (0,1)
LS Diff vs. Placebo		0,5	0,7		0,6	0,7		0,9
95 % KI		[0,1, 0,9]	[0,3, 1,0]		[0,1, 1,0]	[0,2, 1,1]		[0,6, 1,2]
p-Wert		0,0054	0,0002		0,0110	0,0028		<0,0001
OFF -Zeit(Std.) (c)								
Baseline (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)

Studie	**016 (24 Wochen)**			**016/018 (2 Jahre)**			**27919 (SETTLE) (24 Wochen)**	
Dosis (mg/Tag) (a)	**Placebo**	**Safinamid**		**Placebo**	**Safinamid**		**Placebo**	**Safinamid**
		50	**100**		**50**	**100**		**50-100 (Tag)**
Änderung LSM (SE)	-0.8 (0.20)	-1.4 (0.20)	-1,5 (0,20)	-1,0 (0,20)	-1,5 (0,19)	-1,6 (0,19)	-0,5 (0,10)	-1,5 (0,10)
LS Diff vs. Placebo		-0,6	-0,7		-0,5	-0,6		-1,0
95 % KI		[-0,9, -0,3]	[-1,0, -0,4]		[-0,8, -0,2]	[-0,9, -0,3]		[-1,3, -0,7]
p-Wert		0,0002	<0,0001		0,0028	0,0003		<0,0001
UPDRS III (c)								
Baseline (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)
Änderung LSM (SE)	-4,5 (0,83)	-6,1 (0,82)	-6,8 (0,82)	-4,4 (0,85)	-5,6 (0,84)	-6,5 (0,84)	-2,6 (0,34)	-3,5 (0,34)
LS Diff vs. Placebo		-1,6	-2,3		-1,2	-2,1		-0,9
95% KI		[-3,0, -0,2]	[-3,7, -0,9]		[-2,6, 0,2]	[-3,5, -0,6]		[-1,8, 0,0]
p-Wert		0,0207	0,0010		0,0939	0,0047		0,0514
UPDRS II (c)								
Baseline (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)
Änderung 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 Diff vs. Placebo		-0,7	-1,1		-0,6	-1,1		-0,4
95 % KI		[-1,3, -0,0]	[-1,7, -0,5]		[-1,3, 0,0]	[-1,8, -0,4]		[-0,9, 0,0]
p-Wert		0,0367	0,0007		0,0676	0,0010		0,0564
Responder-Analyse (post-hoc) (e) n(%)								
ON-Zeit-Anstieg ≥ 60 Minuten	93 (43,9)	119 (54,8)	121 (56,0)	100 (47,2)	125 (57,6)	117 (54,2)	116 (42,5)	152 (56,3)
p-Wert		0,0233	0,0122		0,0308	0,1481		0,0013
≥ 60 Minuten Anstieg ON-Zeit und Abfall in OFF-Zeit und ≥ 30 % Verbesserung	32 (15,1)	52 (24,0)	56 (25,9)	28 (13,2)	43 (19,8)	42 (19,4)	24 (8,8)	49 (18,1)

Studie	**016 (24 Wochen)**			**016/018 (2 Jahre)**			**27919 (SETTLE) (24 Wochen)**	
Dosis (mg/Tag) (a)	**Placebo**	**Safinamid**		**Placebo**	**Safinamid**		**Placebo**	**Safinamid**
		50	**100**		**50**	**100**		**50-100 (Tag)**
des UPDRS III								
p-Wert		0,0216	0,0061		0,0671	0,0827		0,0017
CGI-C: Patienten mit einer starken/ sehr starken Verbesserung	42 (19,8)	72 (33,2)	78 (36,1)	46 (21,7)	62 (28,6)	64 (29,6)	26 (9,5)	66 (24,4)
p-Wert (f)		0.0017	0.0002		0.0962	0.0575		<0.0001

(a) Tägliche Zieldosis, (b) Mittlere Standardabweichung (SD), (c) Analyse-Population (mITT); MMRM-Model für Änderung von der Baseline bis zum Endpunkt, beinhaltet Behandlung, Region und Besuch als fixe Parameter für Wirksamkeit und Baseline-Wert als Kovariate; (d) Zieldosis 100 mg/Tag; (e) mITT-Analysepopulation; die Daten werden als Zahl (Prozentsatz) der Patienten in jeder Gruppe dargestellt, die die Responder-Definition erfüllen (f) Chi-Quadrat-Test zum Chancenverhältnis für die Behandlungsgruppen im Vergleich zum Placebo unter Verwendung eines logistischen Regressionsmodells, welches Behandlung und Region als fixe Parameter für Wirksamkeit beinhaltet.SE Standard Error (Standardfehler), SD Standard deviation (Standardabweichung), LSM Least Square Mean (Kleinste-Quadrate-Mittelwerte), LS Diff. Least Square Difference vs. Placebo (Mittlerer Unterschied zum Placebo nach der Methode der kleinsten Quadrate)
mITT-Population: Studie 016/018 - Placebo (n=212), Safinamid 50 mg/Tag (n=217) und 100 mg (n=216) sowie SETTLE - Placebo (n=270), Safinamid 50-100 mg/Tag (n=273).

Kinder und Jugendliche

Die pharmakodynamischen Wirkungen von Safinamid bei Kindern und Jugendlichen wurden nicht untersucht.

5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Resorption von Safinamid erfolgt nach oralen Einzel- und Mehrfachdosen rasch und erreicht T_{max} im nüchternen Zustand in einer Zeitspanne von 1,8-2,8 Std. nach Gabe. Die absolute Bioverfügbarkeit ist hoch (95 %). Dies zeigt, dass Safinamid nach oraler Anwendung fast vollständig resorbiert wird und der First-Pass-Metabolismus zu vernachlässigen ist. Aufgrund seiner hohen Resorption ist Safinamid als Substanz mit hohem Permeationsvermögen zu klassifizieren.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen (V_d) beträgt etwa165 l, also das 2,5-fache des Körpervolumens, was auf eine extensive extravaskuläre Verteilung von Safinamid hinweist. Die totale Clearance wurde mit 4,6 l/h bestimmt; Safinamid wird also als „low clearance substance“ (Wirkstoff mit niedriger Clearance) eingestuft.

Die Plasma-Protein-Bindung von Safinamid beträgt 88-90 %.

Biotransformation

Beim Menschen wird Safinamid fast ausschließlich über den Stoffwechsel ausgeschieden (die Urinausscheidung von unverändertem Safinamid betrug < 10 %), dies wird hauptsächlich durch bisher nicht näher beschriebene Amidasen mit hoher Kapazität vermittelt.
In-vitro-Experimente deuten darauf hin, dass eine Hemmung von Amidasen in humanen Hepatozyten zu einer vollständigen Suppression der NW-1153-formation führte. Amidasen im Blut, Plasma Serum, simulierten Magensaft und simulierten Intestinalsaft sowie in den humanen Carboxylesterasen hCE-1 und hCE-2 sind für die Biotransformation von Safinamid zu NW-1153 nicht verantwortlich. Die Amidase FAAH konnte die Formation von NW-1153 nur in niedrigen Raten katalysieren. Daher ist es wahrscheinlich, dass andere Amidasen an der Umwandlung in NW-1153 beteiligt sind. Der Stoffwechsel von Safinamid hängt nicht von auf Cytochrom-P450 (CYP)-basierenden Enzymen ab.

Die Untersuchung der Metaboliten ergab drei Wege der Verstoffwechslung von Safinamid. Der Hauptweg ist die hydrolytische Oxidation der Amidgruppe, bei der der primäre Metabolit „Safinamidsäure“ (NW-1153) entsteht. Ein weiterer Weg ist die oxidative Spaltung der Etherbindung, bei der „*O*-debenzyliertes Safinamid“ (NW-1199) gebildet wird. Der letzte Weg ist die Bildung von „*N*-dealkylierter Säure“ (NW-1689) durch die oxidative Spaltung der Aminbindung von Safinamid (geringer Anteil) oder des primären Safinamidsäure-Metaboliten (NW-1153) (großer Anteil). Die „*N*-dealkylierte Säure“ (NW-1689) wird mit Glukuronsäure konjugiert, wobei das zugehörige Acylglukuronid entsteht. Keine dieser Metaboliten sind pharmakologisch aktiv.

Safinamid scheint Enzyme in klinisch relevanten systemischen Konzentrationen nicht signifikant zu induzieren oder zu inhibieren. In-vitro-Stoffwechselstudien ergaben Hinweise darauf, dass es durch Safinamid in Konzentrationen, die für Dosierungen beim Menschen relevant sind (C_{max} des freien Safinamids 0.4 µM bei 100 mg/Tag), keine wesentliche Induktion oder Inhibition von Cytochrom P450, CYP2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 und 3A3/5 gab. In speziellen Studien zu Arzneimittel-Wechselwirkungen mit Ketoconazol, L-Dopa sowie CYP1A2- und CYP3A4-Substraten (Koffein und Midazolam) konnten keine klinisch signifikanten Wirkungen auf die Pharmakokinetik von Safinamid oder L-Dopa, Koffein und Midazolam nachgewiesen werden.

Eine Studie zur Massenbilanz zeigte, dass die Plasma-$AUC_{0\text{-}24h}$ des unveränderten 1^4C-Safinamids etwa 30 % der $AUC_{0\text{-}24h}$ für die Gesamtradioaktivität ausmachte, was auf einen umfangreichen Metabolismus hinweist.

Transporter

In vorläufigen in-vitro-Studien zeigte sich, dass Safinamid kein Substrat für die Transporter P-gp, BCRP, OAT1B1, OAT1B3, OATP1A2 oder OAT2P1 ist. Der Metabolit NW-1153 ist kein Substrat für OCT2 oder OAT1, aber er ist ein Substrat für OAT3. Diese Wechselwirkung hat das Potenzial, die Clearance von NW-1153 zu reduzieren und seine Exposition zu erhöhen; jedoch ist die systemische Exposition von NW-1153 niedrig (1/10 des ursprünglichen Safinamids) und höchstwahrscheinlich nicht klinisch relevant, da es zu sekundären und tertiären Metaboliten verstoffwechselt wird.

Safinamid inhibiert BCRP vorübergehend im Dünndarm (siehe Abschnitt 4.5). Bei Konzentrationen von 50µM, inhibierte Safinamid OATP1A2 und OATP2P1. Die relevanten Plasmakonzentrationen von Safinamid sind erheblich niedriger, daher ist eine klinisch relevante Wechselwirkung mit gleichzeitig angewendeten Substraten dieser Transporter unwahrscheinlich. NW-1153 ist bei Konzentrationen bis zu 5µM kein OCT2-, MATE1- oder MATE2-K-Hemmer.

Linerarität/Nicht-Linearität

Die Pharmakokinetik von Safinamid stellt sich nach Einzel- und Wiederholungsdosen linear dar. Es wurde keine zeitliche Abhängigkeit des Verlaufs beobachtet.

Elimination

Safinamid unterliegt einer fast vollständigen metabolischen Transformation (< 10 % der angewendeten Dosis wurden unverändert im Urin gefunden). Die wirkstoffbezogene Radioaktivität war nach 192 Stunden größtenteils über den Urin (76 %) und nur in geringer Menge über den Stuhl (1,5 %) ausgeschieden worden. Die terminale Eliminationshalbwertszeit der Gesamtradioaktivität betrug ca. 80 Std.

Die Eliminations-Halbwertszeit von Safinamid beträgt 20-30 Stunden. Der Steady-State wird innerhalb einer Woche erreicht.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Die Safinamid-Exposition war bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung geringfügig erhöht (30 % bei der AUC), während die Exposition bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung um etwa 80 % zunahm (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Eine mittelschwere oder schwere Nierenfunktionsstörung hatte keine Auswirkungen auf die Safinamid-Exposition im Vergleich zu gesunden Probanden. (siehe Abschnitt 4.2)

5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit

Eine Netzhautdegeneration wurde nach wiederholter Safinamid-Gabe bei Nagern beobachtet, die einer systemischen Exposition ausgesetzt waren, die unterhalb der erwarteten systemischen Exposition bei Patienten liegt, denen die maximale therapeutische Dosis gegeben wird. Bei Affen wurde trotz höherer systemischer Exposition als bei Nagern oder bei Patienten, die die maximale Humandosis erhielten, keine Netzhautdegeneration beobachtet.

Langzeitstudien an Tieren haben Konvulsionen gezeigt (1,6- bis 12,8-Faches der klinischen Exposition beim Menschen, basierend auf der Plasma-AUC). Leberhypertrophie und Fetteinlagerungen wurden nur in der Leber bei Nagern bei Expositionen, die der Exposition des Menschen ähnlich sind, beobachtet. Eine vorwiegend in der Lunge auftretende Phospholipidose wurde bei Ratten (bei Expositionen, die der Exposition des Menschen ähnlich sind) und bei Affen (bei 12,8-mal höheren Expositionen als die Exposition beim Menschen) beobachtet.

Safinamid zeigte in *In-vivo*- und in mehreren *In-vitro*-Systemen mit Bakterien oder Zellen von Säugern kein genotoxisches Potenzial.

Die Ergebnisse aus Studien zur Karzinogenität an Mäusen und Ratten ergaben in Verbindung mit Safinamid bei einer systemischen Exposition des jeweils 2,3- bis 4,0-Fachen der antizipierten

systemischen Exposition bei Patienten, die die maximale therapeutische Dosis erhielten, keinen Hinweis auf ein tumorerzeugendes Potenzial.

Fertilitätsstudien bei weiblichen Ratten zeigten bei Expositionen von mehr als dem 3-Fachen der erwarteten Exposition beim Menschen eine verringerte Anzahl von Einnistungen und Gelbkörpern. Männliche Ratten zeigten bei Expositionen über dem 1,4-Fachen der erwarteten Exposition beim Menschen eine geringfügig abnorme Morphologie und eine verringerte Geschwindigkeit von Spermienzellen, die sich jedoch nicht auf die Fertilität der männlichen Ratten auswirkten.

Bei Studien an Ratten und Kaninchen zur embryo-fötalen Entwicklung wurden bei Safinamid-Expositionen des 2- bzw. 3-Fachen der klinischen Exposition beim Menschen Missbildungen induziert. Die Kombination aus Safinamid und Levodopa/Carbidopa führte in den Studien zur embryo-fötalen Entwicklung zu additiven Wirkungen mit einer höheren Inzidenz von fötalen Skelettanomalien als bei der Behandlung mit nur jeweils einem der Wirkstoffe.

In einer Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung von Ratten wurden bei Dosen, die der erwarteten klinischen Exposition entsprachen, Mortalität der Jungtiere, Fehlen von Milch im Bauch und neonatale Lebertoxizität beobachtet. Toxische Wirkungen auf die Leber und Begleitsymptome wie Gelb-/Orangefärbung von Haut und Schädel bei Jungtieren, die während des Säugens Safinamid ausgesetzt waren, werden hauptsächlich durch die Exposition im Uterus vermittelt, während die Exposition über die Muttermilch nur eine geringe Auswirkung hatte.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1. Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Crospovidon Typ A
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
Hochdisperses Siliciumdioxid

Filmüberzug

Hypromellose
Macrogol (6000)
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-oxid (E172)
Muscovit (E555)

6.2. Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3. Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen mit 14, 28, 30, 90 und 100 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Xadago 50 mg Filmtabletten

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 Filmtabletten

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 24. Februar 2015
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. September 2019

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu/ verfügbar.

ANHANG II

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Hersteller s, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstraße 2
D-73614 Schorndorf
Deutschland

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON –Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xadago 50 mg Filmtabletten
Safinamid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält Safinamidmesilat entsprechend 50 mg Safinamid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Filmtabletten
28 Filmtabletten
30 Filmtabletten
90 Filmtabletten
100 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Xadago 50 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

XADAGO 50 mg Tabletten
Safinamid

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Zambon S.p.A.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

KARTON – Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xadago 100 mg Filmtabletten
Safinamid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält Safinamidmesilat entsprechend 100 mg Safinamid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Filmtabletten
28 Filmtabletten
30 Filmtabletten
90 Filmtabletten
100 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

xadago 100 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

XADAGO 100 mg Tabletten
Safinamid

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Zambon S.p.A.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Xadago 50 mg Filmtabletten
Xadago 100 mg Filmtabletten
Safinamid

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Xadago und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Xadago beachten?
3. Wie ist Xadago einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Xadago aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Xadago und wofür wird es angewendet?

Xadago ist ein Arzneimittel, das den Wirkstoff Safinamid enthält. Es erhöht im Gehirn die Konzentration einer Substanz namens Dopamin, die an der Steuerung von Bewegungen beteiligt und im Gehirn von Patienten mit der Parkinson-Krankheit in verringerter Menge vorhanden ist. Xadago wird zur Behandlung der Parkinson-Krankheit bei Erwachsenen angewendet.

Bei Parkinson-Patienten im mittleren bis Spätstadium, bei denen ein plötzlicher Wechsel von „ON-Phasen“ (mit der Fähigkeit, sich zu bewegen) und „OFF-Phasen“ (mit Bewegungsstörungen) auftritt, wird Xadago zusätzlich zu einer stabilen Dosis des Arzneimittels Levodopa (allein oder in Kombination mit anderen Parkinson-Arzneimitteln) angewendet.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Xadago beachten?

Xadago darf nicht eingenommen werden
- Wenn Sie allergisch gegen Safinamid oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- Wenn Sie zurzeit eines der folgenden Arzneimittel anwenden:
  - Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer), wie z.B.: Selegilin, Rasagilin, Moclobemid, Phenelzin, Isocarboxazid, Tranylcypromin (z. B. zur Behandlung der Parkinson-Krankheit oder von Depressionen oder anderen Erkrankungen).
  - Pethidin (ein starkes Schmerzmittel).

    Nach Beendigung der Behandlung mit Xadago müssen Sie mindestens 7 Tage warten, bevor Sie eine Behandlung mit MAO-Hemmern oder Pethidin beginnen.
- Wenn Ihr Arzt Ihnen mitgeteilt hat, dass Ihre Leberfunktion stark eingeschränkt ist.

- Wenn Sie eine Augenerkrankung haben, bei der das Risiko einer möglichen Schädigung der Netzhaut (der lichtempfindlichen Schicht an der Rückseite Ihres Auges) besteht, z. B.

Albinismus (ein Mangel an Haut- und Augenpigmenten), Netzhautdegeneration (Verlust von Zellen der lichtempfindlichen Schicht an der Rückseite Ihres Auges), Uveitis (Entzündung im Augeninneren), erblich bedingte Retinopathie (erblich bedingte Netzhauterkrankung mit Einschränkung des Sehvermögens) oder schwere progressive diabetische Retinopathie (eine Netzhauterkrankung mit fortschreitender Abnahme der Sehkraft aufgrund von Diabetes).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Xadago einnehmen:
- Wenn Sie Leberprobleme haben.
- Patienten und Betreuer sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass bestimmte Zwangserkrankungen, wie z. B. Zwangshandlungen, Zwangsgedanken, Spielsucht, verstärkte Libido, Hypersexualität, impulsives Verhalten und zwanghaftes Ausgeben von Geld oder Kaufsucht im Zusammenhang mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der Parkinson-Krankheit berichtet wurden.
- Ungesteuerte, ruckartige Bewegungen können auftreten oder sich verstärken, wenn Xadago zusammen mit Levodopa angewendet wird.

Kinder und Jugendliche
Die Einnahme von Xadago wird für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren nicht empfohlen, da für diese Patientengruppe keine Daten zu Sicherheit und Wirksamkeit vorliegen.

Einnahme von Xadago zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen / anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen / angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen / anzuwenden. Fragen Sie Ihren Arzt um Rat, bevor Sie eines der folgenden Arzneimittel zusammen mit Xadago einnehmen:
- Erkältungs- oder Hustenarzneimittel, die Dextromethorphan, Ephedrin oder Pseudoephedrin enthalten.
- Arzneimittel, die als selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs) bezeichnet und normalerweise zur Behandlung von Angststörungen und einigen Persönlichkeitsstörungen angewendet werden (z. B. Fluoxetin oder Fluvoxamin).
- Arzneimittel, die als Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRIs) bezeichnet und zur Behandlung der Major Depression und anderer Störungen des Gemütszustands angewendet werden, z. B. Venlafaxin.
- Arzneimittel zur Behandlung hoher Cholesterin-Werte wie Rosuvastatin, Pitavastatin und Pravastatin
- Fluorchinolon-Antibiotika wie Ciprofloxacin
- Arzneimittel mit Auswirkung auf das Immunsystem wie Methotrexat
- Arzneimittel zur Behandlung eines metastasierenden Karzinoms wie Topotecan
- Arzneimittel zur Behandlung von Schmerzen oder Entzündungen wie Diclofenac
- Arzneimittel zur Behandlung von Diabetes Typ 2 wie Glibenclamid und Metformin
- Arzneimittel zur Behandlung von Virusinfektionen wie Aciclovir und Ganciclovir

Schwangerschaft und Stillzeit
Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

<u>Schwangerschaft</u>

Xadago sollte während der Schwangerschaft oder bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, nicht angewendet werden.

Stillen

Xadago wird wahrscheinlich in die Muttermilch ausgeschieden.
Xadago sollte während der Stillzeit nicht eingenommen werden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Bewusstseinsstörungen mit Schläfrigkeit (Somnolenz) und Schwindel können während der Behandlung mit Safinamid auftreten. Sie sollten beim Bedienen von gefährlichen Maschinen oder beim Führen von Fahrzeugen vorsichtig sein, bis Sie sich ausreichend sicher sind, dass Xadago Sie in keiner Weise beeinträchtigt.

Fragen Sie Ihren Arzt um Rat, bevor Sie ein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

3. Wie ist Xadago einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Anfangsdosis von Xadago beträgt 1 Tablette mit 50 mg, die auf 1 Tablette mit 100 mg erhöht werden kann. Die Tablette ist einmal täglich, vorzugsweise morgens, mit Wasser einzunehmen. Xadago kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Sofern Sie an einer mittelschweren Leberfunktionsstörung leiden, sollten Sie nicht mehr als 50 mg täglich einnehmen. Ihr Arzt wird Ihnen sagen, ob dies auf Sie zutrifft.

Wenn Sie eine größere Menge von Xadago eingenommen haben, als Sie sollten
Wenn Sie zu viele Xadago Tabletten eingenommen haben, können erhöhter Blutdruck, Angst, Verwirrtheit, Vergesslichkeit, Schläfrigkeit, Schwindel, Übelkeit oder Erbrechen, erweiterte Pupillen sowie unwillkürliche, ruckartige Bewegungen auftreten. Wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt und nehmen Sie die Xadago Packung mit.

Wenn Sie die Einnahme von Xadago vergessen haben
Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Lassen Sie die vergessene Dosis aus und nehmen Sie die nächste Dosis zum gewohnten Einnahmezeitpunkt ein.

Wenn Sie die Einnahme von Xadago abbrechen
Brechen Sie die Einnahme von Xadago nicht ab, ohne vorher mit Ihrem Arzt zu sprechen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.
Suchen Sie in folgenden Fällen ärztlichen Rat: hypertensive Krise (sehr hoher Blutdruck, Kollaps), malignes neuroleptisches Syndrom (Verwirrtheit, Schwitzen, Muskelrigidität, Hyperthermie, erhöhter Spiegel des Enzyms Kreatinkinase im Blut), Serotoninsyndrom (Verwirrtheit, Hypertonie, Muskelsteifigkeit, Halluzinationen) und Hypotonie.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei Patienten im mittleren bis späten Stadium der Parkinson-Krankheit berichtet (diese Patienten nahmen Safinamid zusätzlich zu Levodopa (allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln gegen die Parkinson-Krankheit) ein):

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen): Schlaflosigkeit, Probleme beim Ausführen willkürlicher Bewegungen, Schläfrigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, Verschlechterung der Parkinson-Krankheit, Trübung der Augenlinse, Blutdruckabfall beim Aufstehen, Übelkeit, Stürze.

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen): Harnwegsinfektion, Hautkrebs, niedrige Eisenwerte im Blut, niedrige Anzahl der weißen Blutkörperchen, Anomalie der roten Blutkörperchen, verminderter Appetit, hohe Blutfettwerte, verstärkter Appetit, hohe Blutzuckerwerte, Sehen von Dingen, die nicht da sind, Traurigkeit, anomale Träume, Furcht und Sorgen, Verwirrtheit, Stimmungsschwankungen, erhöhtes sexuelles Interesse, anomales Denken und Wahrnehmen, Unruhe, Schlafstörungen, Taubheitsgefühl, Unsicherheit, Gefühllosigkeit, anhaltende anomale Muskelkontraktionen, Kopfbeschwerden, Sprachstörungen, Ohnmacht, Gedächtnisstörungen, verschwommenes Sehen, Gesichtsfeldausfall, Doppelsichtigkeit, Lichtscheu, Störungen der lichtempfindlichen Schicht an der Rückseite Ihres Auges, Augenrötungen, erhöhter Augendruck, Gefühl, dass sich der Raum dreht, Herzklopfen, schneller Herzschlag, unregelmäßiger Herzschlag, verlangsamter Herzschlag, hoher Blutdruck, niedriger Blutdruck, Krampfadern, Husten, Schwierigkeiten beim Atmen, laufende Nase, Verstopfung, Sodbrennen, Erbrechen, Mundtrockenheit, Durchfall, Bauchschmerzen, Magenschleimhautentzündung, Blähungen, Völlegefühl, Speichelfluss, Mundgeschwür, Schwitzen, allgemeiner Juckreiz, Lichtempfindlichkeit, Hautrötungen, Rückenschmerzen, Gelenkschmerzen, Krämpfe, Steifheit, Schmerzen in den Armen oder Beinen, Muskelschwäche, Gefühl der Schwere, erhöhter nächtlicher Harndrang, Schmerzen beim Harnlassen (Dysurie), bei Männern Schwierigkeiten beim Sex, Erschöpfung, Schwächegefühl, unsteter Gang, geschwollene Füße, Schmerzen, Hitzegefühl, Gewichtsverlust, Gewichtszunahme, anomale Bluttests, hohe Blutfettwerte, erhöhte Blutzuckerwerte, anomales EKG, anomaler Leberfunktionstest, anomaler Urintest, erniedrigter Blutdruck, erhöhter Blutdruck, anomaler Augentest, Bruch Ihres Fußes.

Selten (kann bis zu 1 von 1000 Behandelten betreffen): Lungenentzündung, Hautinfektion, Halsentzündung, Allergien der Nase, Zahninfektion, Virusinfektion, nicht-kanzeröse Hauterkrankungen/-wucherungen, Anomalien der weißen Blutkörperchen, schwerwiegender Gewichtsverlust und Schwäche, erhöhte Kaliumwerte im Blut, Zwangsstörungen, Bewusstseinstrübung, Desorientiertheit, falsche Wahrnehmung von Bildern, vermindertes sexuelles Interesse, Gedanken, die Sie nicht loswerden, Verfolgungswahn, vorzeitige Ejakulation, unkontrollierbarer Schlafdrang, Angst vor sozialem Umgang, Suizidgedanken, Ungeschicktheit, leichte Ablenkbarkeit, Verlust des Geschmackssinns, schwache/langsame Reflexe, in die Beine ausstrahlender Schmerz, anhaltender Drang, die Beine zu bewegen, Gefühl der Schläfrigkeit, Augenanomalien, fortschreitende Verminderung der Sehkraft aufgrund von Diabetes, erhöhter Tränenfluss, Nachtblindheit, Schielen, Herzinfarkt , Anspannung/Verengung der Blutgefäße, schwerwiegend erhöhter Blutdruck, Enge in der Brust, Sprachschwierigkeiten, Schwierigkeiten/Schmerzen beim Schlucken, Magengeschwür, Würgen, Magenbluten, Gelbsucht, Haarausfall, Blasen, Hautallergien, Hauterkrankungen, fleckenförmige Hautblutungen, fleckige, raue Haut, Nachtschweiß, Hautschmerzen, Hautverfärbungen, Psoriasis, schuppige Haut, Entzündungen der

Wirbelsäulengelenke aufgrund einer Autoimmunerkrankung, Schmerzen an den Rippen und Seiten, Schwellungen der Gelenke, Schmerzen der Skelettmuskulatur, Muskelschmerzen, Nackenschmerzen, Gelenkschmerzen, Gelenkzysten, unkontrollierbarer Harndrang, erhöhter Harnfluss, Ausscheidung von Eiterzellen im Urin, verzögerter Harnfluss, Probleme mit der Prostata, Brustschmerzen, verminderte Arzneimittelwirksamkeit, Arzneimittelunverträglichkeit, Kältegefühl, Unwohlsein, Fieber, Trockenheit der Haut, der Augen und des Mundes, anomale Bluttests, Herzgeräusche, anomale Herztests, Prellungen/Schwellungen nach einer Verletzung, Blutgefäßverschluss aufgrund von Fett, Kopfverletzung, Verletzungen des Mundes, Verletzungen des Skeletts, Spielsucht.

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Xadago aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Blisterpackung nach „Verwendbar bis“ / „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.
Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Xadago enthält
- Der Wirkstoff ist Safinamid. Jede Tablette enthält 50 mg oder 100 mg Safinamid (als Mesilat).
- Die sonstigen Bestandteile sind:
  - Tablettenkern: mikrokristalline Cellulose, Crospovidon Typ A, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), hochdisperses Siliciumdioxid
  - Filmüberzug: Hypromellose, Macrogol (6000), Titandioxid (E171), Eisen(III)-oxid (E172), Muscovit (E555).

Wie Xadago aussieht und Inhalt der Packung
Xadago 50 mg sind orange- bis kupferfarbene, runde, bikonkave Filmtabletten mit einem Durchmesser von 7 mm und metallischem Glanz und auf einer Seite der Tablette mit der Prägung „50“ versehen.

Xadago 100 mg sind orange- bis kupferfarbene, runde, bikonkave Filmtabletten mit einem Durchmesser von 9 mm und metallischem Glanz und auf einer Seite der Tablette mit der Prägung „100“ versehen.

Xadago ist in Packungen mit 14, 28, 30, 90 oder 100 Filmtabletten erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller
Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstraße 2
D- 73614 Schorndorf
Deutschland

Zambon S.p.A.
Via della Chimica, 9
36100 Vicenza
Italien
Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien/ Luxembourg/Luxemburg
Zambon N.V./S.A.
Tél/Tel: + 32 2 777 02 00

France
Zambon France S.A.
Tél: + 33 (0)1 58 04 41 41

България/ Eesti/ HIreland/Ísland/Κύπρος/Latvija/ Malta/Polska/ România
Zambon S.p.A.
Тел./Tel/Τηλ/Sími: + 39 02665241

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

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

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

Deutschland/Österreich
Zambon GmbH
Tel: 00800 92626633

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

Lietuva
UAB „Norameda“
el: + 370 5 2306499

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im .

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu/ verfügbar.