Xadago

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xadago 50 mg comprimés pelliculés
Xadago 100 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Xadago 50 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient du méthanesulfonate de safinamide équivalent à 50 mg de safinamide.

Xadago 100 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient du méthanesulfonate de safinamide équivalent à 100 mg de safinamide.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé)

Xadago 50 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé rond, biconcave, de 7 mm de diamètre, de couleur orange à cuivrée avec effet brillant métallisé, portant l'inscription du dosage « 50 » gravée sur un côté du comprimé.

Xadago 100 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé rond, biconcave, de 9 mm de diamètre, de couleur orange à cuivrée avec effet brillant métallisé, portant l'inscription du dosage « 100 » gravée sur un côté du comprimé.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Xadago est indiqué en association à une dose stable de lévodopa (L-dopa) seule ou en association avec d'autres médicaments antiparkinsoniens chez des patients adultes atteints d'une maladie de Parkinson (MP) idiopathique fluctuant à un stade intermédiaire ou avancé de la maladie.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Le traitement par safinamide doit être démarré à la dose de 50 mg par jour. Cette dose quotidienne peut être augmentée jusqu'à 100 mg/jour selon la réponse clinique individuelle.
Si une dose est oubliée la dose suivante doit être prise à l'heure habituelle le jour suivant.

Personnes âgées
Aucune modification de la posologie n'est requise pour les patients âgés.

L'expérience de l'utilisation du safinamide chez des patients âgés de plus de 75 ans est limitée.

Insuffisance hépatique
L'utilisation du safinamide chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Aucune modification de la posologie n'est requise chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère. La dose la plus faible de 50 mg/jour est recommandée pour les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée. Si l'insuffisance hépatique évolue d'une intensité modérée à sévère, le traitement par safinamide doit être arrêté (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale
Aucune adaptation de la posologie n'est requise pour les patients atteints d'une insuffisance rénale.

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité du safinamide chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.
Le safinamide doit être pris avec de l'eau.
Le safinamide peut être pris au moment ou en dehors de repas.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
Traitement concomitant avec d'autres inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO) (voir rubriques 4.4 et 4.5).
En association avec la péthidine (voir rubriques 4.4 et 4.5).
Chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.2).
Chez des patients albinos, atteints de dégénérescence rétinienne, d'uvéite, de rétinopathie héréditaire ou de rétinopathie diabétique sévère évolutive (voir rubriques 4.4 et 5.3).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mise en garde générale

En général, le safinamide peut être utilisé avec des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) à la dose efficace la plus faible en surveillant l'apparition de symptômes sérotoninergiques. L'utilisation concomitante du safinamide avec la fluoxétine ou la fluvoxamine doit être évitée, ou si le traitement concomitant est nécessaire, ces médicaments doivent être utilisés à faibles doses (voir rubrique 4.5). Une période de sevrage correspondant à 5 demi-vies de l'ISRS utilisé précédemment doit être envisagée avant l'instauration du traitement par safinamide.

Un délai d'au moins 7 jours doit être respecté entre l'arrêt du safinamide et l'instauration du traitement par inhibiteurs de la MAO ou péthidine (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Lorsque le safinamide est administré avec des produits qui sont des substrats du BCRP, veuillez consulter le RCP de ce médicament particulier.

Insuffisance hépatique

Lors de l'instauration du traitement par safinamide chez des patients atteints d'insuffisance hépatique modérée une attention particulière est nécessaire. Si l'insuffisance hépatique évolue d'une intensité modérée à sévère, le traitement par safinamide doit être arrêté (voir rubriques 4.2, 4.3 et 5.2).

Possibilité de dégénérescence rétinienne chez les patients ayant présenté une maladie de la rétine

Le safinamide ne doit pas être administré aux patients présentant des antécédents ophtalmologiques pouvant les exposer à un risque accru d'éventuels effets sur la rétine (par ex., antécédents familiaux de maladie héréditaire de la rétine ou antécédents d'uvéite), voir rubriques 4.3 et 5.3.

Trouble du contrôle des impulsions (TCI)

Un trouble du contrôle des impulsions peut se manifester chez les patients traités par agonistes de la dopamine et/ou traitement dopaminergique. Certains cas de TCI ont également été observés avec d'autres inhibiteurs de la MAO. Le traitement par safinamide n'a pas été associé à une augmentation de la survenue de TCI.

Les patients et soignants doivent être informés des symptômes comportementaux associés au TCI qui ont été observés chez les patients traités par inhibiteurs de la MAO, notamment des cas de compulsions, pensées obsessionnelles, jeu pathologique, augmentation de la libido, hypersexualité, comportement impulsif et dépenses ou achats compulsifs.

Effets secondaires dopaminergiques

Le safinamide utilisé comme traitement adjuvant à la lévodopa peut augmenter les effets secondaires de la lévodopa, et toute dyskinésie préexistante peut être exacerbée, ce qui nécessite de diminuer les doses de la lévodopa. Cet effet n'a pas été observé lorsque le safinamide a été utilisé comme traitement adjuvant à des agonistes de la dopamine chez des patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade précoce.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions médicamenteuses pharmacodynamiques *in vivo* et *in vitro*

Inhibiteurs de la MAO et péthidine
Le safinamide ne doit pas être administré avec d'autres inhibiteurs de la MAO (dont le moclobémide) en raison d'un risque d'inhibition non sélective de la MAO pouvant entraîner une crise d'hypertension (voir rubrique 4.3).

Des effets indésirables graves ont été rapportées avec l'utilisation concomitante de péthidine et d'inhibiteurs de la MAO. S'agissant peut-être d'un effet de classe, l'administration concomitante de safinamide et de péthidine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Des interactions médicamenteuses lors de l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la MAO et de médicaments sympathomimétiques ont été rapportées. En raison de l'activité inhibitrice de la MAO du safinamide, l'administration concomitante de safinamide et d'agents sympathomimétiques, tels que ceux présents dans les décongestionnants nasaux et oraux ou les médicaments contre le rhume contenant de l'éphédrine ou de la pseudoéphédrine, requiert de la prudence (voir rubrique 4.4).

Dextrométhorphane
Des interactions médicamenteuses lors de l'utilisation concomitante de dextrométhorphane et d'inhibiteurs non sélectifs de la MAO ont été rapportées. En raison de l'activité inhibitrice de la MAO du safinamide, l'administration concomitante de safinamide et de dextrométhorphane n'est pas recommandée, ou si un traitement concomitant est nécessaire, il doit être utilisé avec prudence (voir rubrique 4.4).

Antidépresseurs
L'utilisation concomitante du safinamide avec la fluoxétine ou la fluvoxamine doit être évitée (voir rubrique 4.4), cette précaution se base sur la survenue d'effets indésirables graves (par ex., syndrome sérotoninergique) qui, bien que rares, se sont produits lorsque des ISRS et du dextrométhorphane ont été utilisés avec des inhibiteurs de MAO. Si nécessaire, l'utilisation concomitante de ces médicaments doit s'effectuer à la dose minimale efficace. Une période de sevrage correspondant aux 5 demi-vies de l'ISRS utilisé précédemment doit être envisagée avant d'instaurer le traitement par safinamide.

Des effets indésirables graves ont été signalés avec l'utilisation concomitante d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), d'inhibiteurs de la recapture de sérotonine et de la norépinéphrine (IRSN), d'antidépresseurs tricycliques/tétracycliques et d'inhibiteurs de la MAO (voir rubrique 4.4). Étant donné l'activité inhibitrice sélective et réversible de la MAO-B du safinamide, les antidépresseurs peuvent être administrés mais utilisés aux doses les plus faibles nécessaires.

Interactions médicamenteuses pharmacocinétiques *in vivo* et *in vitro*

In vitro, le safinamide peut inhiber de manière transitoire le BCRP. Dans des études d'interaction médicamenteuse réalisées chez l'homme, une interaction faible a été observée avec la rosuvastatine (augmentation de l'ASC allant de 1,25 à 2,00 fois), mais aucune interaction significative n'a été constatée avec le diclofénac. Il est recommandé de surveiller les patients lorsque du safinamide est administré avec des médicaments qui sont des substrats du BCRP (par ex., rosuvastatine, pitavastatine, pravastatine, ciprofloxacine, méthotrexate, topotécan, diclofénac ou glyburide) et de consulter leur RCP pour déterminer si un ajustement posologique est nécessaire.

Le safinamide est pratiquement exclusivement éliminé par métabolisme, largement par des amidases à capacité élevée qui n'ont pas encore été caractérisées. Le safinamide est éliminé principalement par voie urinaire. Dans des microsomes de foie humain (MFH), l'étape de N-désalkylation semble être catalysée par le CYP3A4 car la clairance de safinamide dans les MFH était inhibée par le kétoconazole à 90 %.

A des concentrations cliniquement pertinentes dans la veine porte le safinamide inhibe *in vitro* l'OCT1. Par conséquent, la prudence est nécessaire lorsque du safinamide est pris de façon concomitante avec des médicaments qui sont des substrats de l'OCT1 et dont le T_{max} est similaire à celui du safinamide (2 heures) (par exemple la metformine, l'aciclovir, le ganciclovir), car l'exposition à ces substrats pourrait être augmentée.

Le métabolite NW-1153 est un substrat pour l'OAT3 à des concentrations cliniquement pertinentes.
Les médicaments qui sont des inhibiteurs de l'OAT3 administrés en concomitance avec le safinamide peuvent diminuer les taux de NW-1153, c'est-à-dire, augmenter ainsi son exposition systémique. L'exposition systémique du NW-1153 est faible (1/10 du safinamide parent). Cette augmentation potentielle de ses concentrations a très probablement peu de pertinence clinique car le NW-1153, le premier produit dans la voie du métabolisme, est transformé ultérieurement en métabolites secondaire et tertiaire.

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Le safinamide ne doit pas être administré chez les femmes en âge de procréer sauf en cas d'utilisation d'un moyen de contraception efficace.

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de safinamide chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Xadago n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de safinamide dans le lait (voir rubrique 5.3).
Un risque pour l'enfant allaité ne peut pas être exclu. Xadago ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Les études animales indiquent que le traitement par safinamide est associé à des effets indésirables sur la capacité reproductive des rats femelles et sur la qualité du sperme. La fertilité des rat mâles n'est pas affectée (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Une somnolence et une sensation vertigineuse peuvent survenir pendant le traitement par safinamide. Par conséquent, il faut conseiller aux patients d'être prudents lors de l'utilisation de machines dangereuses, dont les véhicules à moteur, jusqu'à ce qu'ils soient raisonnablement certains que le safinamide ne les affecte pas.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La dyskinésie est l'effet indésirable qui a été le plus fréquemment rapporté chez les patients sous safinamide lorsqu'il était utilisé avec la L-dopa en monothérapie ou en association à d'autres traitements contre la MP.

Des effets indésirables graves peuvent être observés lors de l'utilisation concomitante d'ISRS, d'IRSN, d'antidépresseurs tricycliques/tétracycliques et d'inhibiteurs de la MAO, tels que crise d'hypertension (tension artérielle élevée, collapsus), syndrome malin des neuroleptiques (confusion, sudation, rigidité musculaire, hyperthermie, augmentation des taux de CPK), syndrome de la sérotonine (confusion, hypertension, raideur musculaire, hallucinations), et hypotension. Des cas d'interactions médicamenteuses associés à l'usage concomitant de produits médicamenteux sympathomimétiques avec les inhibiteurs de la MAO ont été rapportés.

Des troubles du contrôle des impulsions, jeu pathologique, augmentation de la libido, hypersexualité, dépenses ou achats compulsifs, consommation excessive de nourriture et alimentation compulsive, peuvent se produire chez les patients traités par agonistes de la dopamine et/ou autres traitements de la dopamine.

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Le tableau ci-dessous présente tous les effets indésirables des essais cliniques dans lesquels les effets indésirables ont été considérés comme étant liés au traitement.

Les effets indésirables sont classés par fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10) fréquent (≥ 1/100, <1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000) et de fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Classe de système d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare

Infections et infestations			Infection des voies urinaires	Bronchopneumonie, furoncle, rhinopharyngite, pyodermite, rhinite, infection dentaire, infection virale
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)			Carcinome basocellulaire	Acrochordon, nævus mélanocytaire, kératose séborrhéique, papillome cutané
Affections hématologiques et du système lymphatique			Anémie, leucopénie, anomalies des globules rouges	Éosinophilie, lymphopénie
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Diminution de l'appétit, hypertriglycéridémie, augmentation de l'appétit, hypercholestérolémie, hyperglycémie,	Cachexie, hyperkaliémie
Affections psychiatriques		Insomnie	Hallucinations, dépression, rêves anormaux, anxiété, état confusionnel, labilité émotionnelle, augmentation de la libido, trouble psychotique, agitation, troubles du sommeil	Compulsions, délire, désorientation, illusions, comportement impulsif, perte de la libido, pensées obsessionnelles, paranoïa, éjaculation précoce, accès de somnolenced'apparition soudaine, phobie sociale, idées suicidaires
Affections du système nerveux		Dyskinésie somnolence, étourdissements, maux de tête, Maladie de Parkinson	Paresthésie, trouble de l'équilibre, hypoesthésie, dystonie, gêne au niveau de la tête, dysarthrie, syncope, trouble cognitif	Coordination anormale, trouble de l'attention, dysgueusie, hyporéflexie, douleur radiculaire, syndrome des jambes sans repos, sédation
Affections oculaires		Cataracte	Vision trouble, scotome, diplopie, photophobie, trouble de la rétine, conjonctivite, glaucome	Amblyopie, chromatopsie, rétinopathie diabétique, érythropsie, hémorragie oculaire, douleur oculaire, œdème de la paupière, hypermétropie, kératite, augmentation du larmoiement, cécité nocturne, papillo-œdème, presbytie, strabisme
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Vertige	
Affections cardiaques			Palpitations, tachycardie, bradycardie sinusale, arythmie	Infarctus du myocarde
Affections vasculaires		Hypotension orthostatique	Hypertension, hypotension, varices	Spasme artériel artériosclérose, crise hypertensive
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinale			Toux, dyspnée, rhinorrhée	Bronchospasme, dysphonie, douleur oropharyngée, spasme oropharyngé
Affections gastro-intestinales		Nausées	Constipation, dyspepsie, vomissements,	Ulcère peptique, nausées, hémorragie gastro-intestinale haute

			bouche sèche, diarrhée, douleur abdominale, gastrite, flatulence, distension abdominale, hypersécrétion salivaire, reflux gastro-œsophagien, stomatite aphteuse	
Affections hépatobiliaires				Hyperbilirubinémie
Affections de la peau et du tissus sous-cutané			Hyperhydrose, prurit généralisé, réaction de photosensibilité, érythème	Alopécie, dermite de contact, dermatose, ecchymoses, kératose lichénoïde kératose, suées nocturnes, douleur cutanée, trouble de la pigmentation, psoriasis, dermite séborrhéique
Affections musculo-squelettiques et systémiques			Douleur dorsale, arthralgie, spasmes musculaires, rigidité musculaire, douleurs dans les membres, faiblesse musculaire, sensation de lourdeur	Spondylarthrite ankylosante, douleur au flanc, gonflement articulaire, douleur musculo-squelettique, myalgie, douleur au cou, arthrite, kyste synovial
Affections du rein et des voies urinaires			Nycturie, dysuria	Impériosité mictionnelle, polyurie, pyurie, hésitation urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein			Dysfonction érectile	Hyperplasie bénigne de la prostate, trouble mammaire, douleur mammaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			Fatigue, asthénie, trouble de la marche, œdème périphérique, douleur, sensation de chaleur	Diminution de l'effet du médicament, intolérance au médicament, sensation de froid, malaise, pyrexie, xérose
Investigations			Diminution du poids, augmentation du poids, augmentation des taux sanguins de créatine phosphokinase, augmentation des taux sanguins de triglycérides, augmentation des taux sanguins de glucose, augmentation des taux sanguins d'urée, augmentation des taux sanguins de phosphatase alcaline, augmentation des taux sanguins de bicarbonate, augmentation des taux sanguins de créatinine, intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme, résultats anormaux des tests de la fonction hépatique, résultats anormaux des analyses d'urine, élévation de la tension artérielle, baisse de la tension artérielle, anomalies lors des procédures diagnostiques ophtalmiques	Diminution des taux sanguins de calcium, diminution des taux sanguins de potassium, diminution des taux sanguins de cholestérol, augmentation de la température corporelle, souffle cardiaque, résultat anormal du test d'effort cardiaque, diminution des taux d'hématocrites, diminution des taux d'hémoglobine, diminution du rapport international normalisé, diminution du nombre de lymphocytes, diminution du nombre de plaquettes, augmentation du taux de lipoprotéines de très faible densité
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		Chute	Fracture du pied	Contusion, embolie graisseuse, blessure à la tête, blessure à la bouche, blessure au squelette

Caractéristiques socio-environnementales				Jeu pathologique

Description d'effets indésirables sélectionnés
La dyskinésie s'est manifestée précocement au cours du traitement, et lorsqu'elle a été évaluée comme étant « sévère », a entrainé l'interruption du traitement chez très peu de patients (environ 1,5 %), et n'a nécessité aucune diminution de la dose chez aucun des patients.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :
Belgique :
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03 1210 BRUXELLES	Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@afmps.be

Luxembourg :
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX
Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87
E-mail : crpv@chru-nancy.fr
ou
Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
20, rue de Bitbourg
L-1273 Luxembourg-Hamm
Tél. : (+352) 2478 5592
E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu
Link pour le formulaire : https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html

4.9 Surdosage

Chez un patient dont on a suspecté de consommer plus que la dose quotidienne prescrite de 100 mg pendant un mois, des symptômes de confusion, somnolence, perte de mémoire et pupilles dilatées ont été signalés. Ces symptômes ont disparu, sans séquelles, après l'arrêt du médicament.

Le type d'événements ou de symptômes attendus suite à un surdosage intentionnel ou accidentel du safinamide correspondrait à son profil pharmacodynamique : Inhibition de la MAO-B avec inhibition activité-dépendante des canaux Na^+. Les symptômes d'une inhibition excessive de la MAO-B (augmentation du taux de dopamine) pourraient inclure hypertension, hypotension orthostatique, hallucinations, agitation, nausée, vomissements et dyskinésies.
Il n'y a aucun antidote connu au safinamide ni aucun traitement spécifique du surdosage du safinamide. En cas de surdosage important, le traitement par safinamide doit être interrompu et un traitement symptomatique doit être administré en fonction du tableau clinique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antiparkinsoniens, inhibiteurs de la monoamine oxydase B,
code ATC : N04BD03
Mécanisme d'action

Le safinamide agit selon les deux mécanismes d'action dopaminergique et non dopaminergique. Le safinamide est un inhibiteur hautement sélectif et réversible de la MAO-B entraînant une augmentation des niveaux extracellulaires de dopamine dans le striatum. Le safinamide est associé à l'inhibition voltage-dépendant des canaux sodiques (Na^+) et à une modulation de la libération stimulée de glutamate. Il n'a pas été établi dans quelle mesure les effets non-dopaminergiques contribuent à l'effet global.

Effets pharmacodynamiques

Les modèles pharmacocinétiques (PK) de population développés à partir des études menées chez des patients atteints de la maladie de Parkinson indiquent que les effets pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du safinamide n'étaient pas dépendants de l'âge, du sexe, du poids, de la fonction rénale et de l'exposition à la lévodopa, ce qui indique que des ajustements posologiques ne seront pas nécessaires selon ces variables.

Les analyses groupées des données relatives aux effets indésirables provenant des études contrôlées contre placebo menées sur des patients atteints de la maladie de Parkinson indiquent que l'administration concomitante du safinamide avec une large gamme de médicaments fréquemment utilisés dans cette population de patients (antihypertenseurs, bêtabloquants, hypocholestérolémiants, antiinflammatoires non-stéroïdiens, inhibiteurs de la pompe à protons, antidépresseurs, etc.) n'a pas été associée à une augmentation du risque d'effets indésirables. Des études non stratifiées pour les médicaments concomitants, et des études d'interaction non randomisées ont été menées pour ces médicaments.

Efficacité clinique

Études chez des patients atteints de MP à un stade intermédiaire à avancé

L'efficacité du safinamide comme traitement adjuvant chez les patients atteints de MP à un stade intermédiaire à avancé et présentant des fluctuations motrices, recevant de la L-dopa en monothérapie ou en association avec d'autres médicaments contre la MP, a été évaluée dans deux études en double aveugle, contrôlées contre placebo : l'étude SETTLE (étude 27919 ; 50 à 100 mg/jour ; 24 semaines), et l'étude 016/018 (50 et 100 mg/jour ; étude en double aveugle contrôlée contre placebo de 2 ans).

Le critère primaire d'efficacité était le changement entre la valeur initiale et le point d'évaluation au niveau du temps « ON » sans dyskinésies gênantes.

Les critères secondaires comprenaient le temps « OFF », les scores UPDRS II et III (Échelle d'évaluation unifiée de la Maladie de Parkinson – sections II et III), et CGI-C (Impression clinique globale du changement).

L'étude SETTLE et l'étude 016/018 ont toutes les deux indiqué une supériorité significative du safinamide, par rapport au placebo, aux doses ciblées de 50 et 100 mg/jour pour le critère principal et les critères secondaires sélectionnés d'efficacité, comme résumé dans le tableau ci-dessous. L'effet du temps « ON » s'est maintenu jusqu'à la fin de la période de traitement en double aveugle de 24 mois pour les deux doses de safinamide comparativement au placebo.

Étude	**016 (24 semaines)**			**016/018 (2 années)**			**27919 (SETTLE) (24 semaines)**	
Dose (mg/jour) (a)	**Placebo**	**Safinamide**		**Placebo**	**Safinamide**		**Placebo**	**Safinamide**
		50	**100**		**50**	**100**		**50-100 (d)**
Randomisés	222	223	224	222	223	224	275	274
Â (années) (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)
Durée de la MP (années) (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)
Temps « ON » sans dyskinésies gênantes (h) (c)								
Valeur initiale (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)
Changement dans la MMC (ES)	0,5 (0,2)	1,0 (0,2)	1,2 (0,2)	0,8 (0,2)	1,4 (0,2)	1,5 (0,2)	0,6 (0,1)	1,4 (0,1)
MC Diff vs placebo		0,5	0,7		0,6	0,7		0,9
IC à 95 %		[0,1, 0,9]	[0,3, 1,0]		[0,1, 1,0]	[0,2, 1,1]		[0,6, 1,2]
Valeur P		0,0054	0,0002		0,0110	0,0028		<0,0001

Temps « OFF »(h) (c)								
Valeur initiale (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)
Changement dans la MMC (ES)	-0,8 (0,20)	-1,4 (0,20)	-1,5 (0,20)	-1,0 (0,20)	-1,5 (0,19)	-1,6 (0,19)	-0,5 (0,10)	-1,5 (0,10)
MCDiff vs placebo		-0,6	-0,7		-0,5	-0,6		-1,0
IC à 95 %		[-0,9, -0,3]	[-1,0, -0,4]		[-0,8, -0,2]	[-0,9, -0,3]		[-1,3, -0,7]
Valeur P		0,0002	<0,0001		0,0028	0,0003		<0,0001
UPDRS III (c)								
Valeur initiale (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)
Changement dans la MMC (ES)	-4,5 (0,83)	-6,1 (0,82)	-6,8 (0,82)	-4,4 (0,85)	-5,6 (0,84)	-6,5 (0,84)	-2,6 (0,34)	-3,5 (0,34)
MC Diff vs placebo		-1,6	-2,3		-1,2	-2,1		-0,9
IC à 95 %		[-3,0, -0,2]	[-3,7, -0,9]		[-2,6, 0,2]	[-3,5, -0,6]		[-1,8, 0,0]
Valeur P		0,0207	0,0010		0,0939	0,0047		0,0514
UPDRS II (c)								
Valeur initiale (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)
Changement dans la MMC (ES)	-1,2 (0,4)	-1,9 (0,4)	-2,3 (0,4)	-1,4 (0,3)	-2,0 (0,3)	-2,5 (0,3)	-0,8 (0,2)	-1,2 (0,2)
MC Diff vs placebo		-0,7	-1,1		-0,6	-1,1		-0,4
IC à 95 %		[-1,3, -0,0]	[-1,7, -0,5]		[-1,3, 0,0]	[-1,8, -0,4]		[-0,9, 0,0]
Valeur P		0,0367	0,0007		0,0676	0,0010		0,0564
Analyse des répondeurs (post-hoc) (e) n (%)								
Augmentation du temps « ON » ≥ 60 minutes	93 (43,9)	119 (54,8)	121 (56,0)	100 (47,2)	125 (57,6)	117 (54,2)	116 (42,5)	152 (56,3)
Valeur P		0,0233	0,0122		0,0308	0,1481		0,0013
Augmentation du temps « ON » ≥ 60 minutes et diminution du temps « OFF », et amélioration du score UPDRS III ≥ 30 %	32 (15,1)	52 (24,0)	56 (25,9)	28 (13,2)	43 (19,8)	42 (19,4)	24 (8,8)	49 (18,1)
Valeur P		0,0216	0,0061		0,0671	0,0827		0,0017
CGI-C : patients ayant présenté une grande/très grande amélioration	42 (19,8)	72 (33,2)	78 (36,1)	46 (21,7)	62 (28,6)	64 (29,6)	26 (9,5)	66 (24,4)
Valeur P (f)		0,0017	0,0002		0,0962	0,0575		<0,0001

(a) Dose quotidienne cible, (b) Moyenne (ET), (c) population d'analyse (mITT) ; le modèle MMRM pour les changements entre le point d'évaluation et la valeur initiale comprend le traitement, la région et les visites comme effets fixes et la valeur initiale comme covariable ; d) dose cible de 100 mg/jour ; (e) population d'analyse (mITT) : les données sont présentées sous forme de nombre (pourcentage) de patients dans chaque groupe correspondant à la définition de répondeurs, (f) test du chi-carré du rapport de risque des groupes de traitement comparés au placebo, utilisant un modèle de régression logistique, avec des effets fixes pour le traitement et le pays.
ES : erreur standard, ET : écart type, MMC : moyenne des moindres carrés, MC Diff : différence des moindres carrés par rapport au placebo
Population mITT : étude 016/018 - placebo (n = 212), safinamide 50 mg/jour (n = 217) et 100 mg/jour (n = 216) et étude SETTLE - placebo (n = 270), safinamide 50 à 100 mg/jour (n = 273.

Population pédiatrique

Les effets pharmacodynamiques du safinamide n'ont pas été évalués chez les enfants et les adolescents.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'absorption du safinamide est rapide après une ou plusieurs administrations orales, atteignant le T_{max} entre 1,8 et 2,8 h après l'administration à jeun. La biodisponibilité absolue est élevée (95 %), ce qui démontre que le safinamide est pratiquement complètement absorbé après une administration orale et que le métabolisme de premier passage est négligeable. L'absorption élevée classe le safinamide comme étant une substance hautement perméable.

Distribution

Le volume de distribution (V_{ss}) est d'environ 165 l ce qui correspond à 2,5 fois le volume du corps et indique une distribution extravasculaire étendue du safinamide. La clairance totale a été déterminée comme étant de 4,6 l/h, ce qui classe le safinamide comme étant une substance à faible clairance.

La liaison des protéines plasmatique du safinamide est de 88 à 90 %.

Biotransformation

Chez l'homme, le safinamide est éliminé pratiquement exclusivement par métabolisation (l'excrétion urinaire du safinamide inchangé était < 10 %), principalement par le biais d'amidases à haute capacité, qui n'ont pas été caractérisées. Des expériences in vitro ont révélé que l'inhibition des amidases dans les hépatocytes humains entraînait la suppression complète de la formation de NW-1153. Les amidases présentes dans le sang, le plasma, le sérum, le fluide gastrique simulé et le fluide intestinal simulé ainsi que les carboxylestérases humaines hCE-1 et hCE-2 ne sont pas responsables de la biotransformation du safinamide en NW-1153. L'amidase FAAH était capable de catalyser la formation NW-1153 uniquement pour des faibles taux. Par conséquent, il est probable que d'autres amidases soient impliquées dans la conversion en NW-1153. Le métabolisme du safinamide n'est pas dépendant des enzymes du cytochrome P450 (CYP).

L'analyse de la structure des métabolites a permis d'identifier trois voies métaboliques du safinamide. La voie principale implique l'oxydation hydrolytique du fragment amide, qui aboutit au principal métabolite « acide safinamide » (NW-1153). Une autre voie métabolique implique le clivage oxydatif du lien éther formant le « safinamide *O*-débenzylé » (NW-1199). Enfin, le « *N*-acide désalkylé » (NW-1689) est formé par le clivage oxydatif du lien amine du safinamide (mineur) ou du principal métabolite acide safinamide (NW-1153) (majeur). Le « *N*-acide désalkylé » (NW-1689) subit une conjugaison avec l'acide glucuronique produisant son acyl-glucuronide. Aucun de ces métabolites n'est actif sur le plan pharmacologique.

Le safinamide aux concentrations systémiques cliniquement pertinentes ne semble ni induire, ni inhiber significativement d'enzymes. Les études *in vitro* du métabolisme ont révélé qu'il n'existe ni induction, ni inhibition significative des cytochromes P450, CYP2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A3/5 à des concentrations pertinentes (Cmax du safinamide libre de 0,4 µM à 100 mg/jour) chez l'homme. Les études d'interactions médicamenteuses spécifiques effectuées avec le kétoconazole, la L-dopa et des substrats des CYP1A2 et CYP3A4 (caféine et midazolam), n'ont pas montré d'effets cliniquement significatifs sur la pharmacocinétique du safinamide, ou de la L-dopa, de la caféine et du midazolam.

Une étude du bilan de masse a montré que l'$ASC_{0\text{-}24\ h}$ plasmatique du ^{14}C-safinamide inchangé représentait environ 30 % de l'$ASC_{0\text{-}24h}$ de la radioactivité totale, indiquant un métabolisme étendu.

Transporteurs

Des études *in vitro* ont montré que le safinamide n'est pas un substrat pour les transporteurs P-gp, BCRP, OAT1B1, OAT1B3, OATP1A2 ou OAT2P1. Le métabolite NW-1153 n'est pas un substrat pour OCT2, ou OAT1, mais c'est un substrat pour OAT3. Cette interaction a le potentiel de réduire la clairance du NW-1153 et d'augmenter son exposition ; cependant, l'exposition systémique du NW-1153 est faible (1/10 du safinamide parent), et étant donné qu'il est métabolisé en métabolites secondaire et tertiaire, il est peu probable qu'il ait une pertinence clinique.

Le safinamide inhibe transitoirement le BCRP dans l'intestin grêle (voir rubrique 4.5). À des concentrations de 50 µM, le safinamide a inhibé OATP1A2 et OATP2P1. Les concentrations plasmatiques pertinentes du safinamide sont nettement plus faibles; il est donc peu probable qu'il y ait une interaction avec l'administration de substrats de ces transporteurs. NW-1153 n'est pas un inhibiteur d'OCT2, MATE1, ou MATE2-K à des concentrations allant jusqu'à 5µM.

Linéarité/non-linéarité

La pharmacocinétique du safinamide est linéaire après administration d'une dose unique ou de doses répétées. Il n'a pas été observé de changement au cours du temps.

Élimination

Le safinamide subit une transformation métabolique presque complète (< 10 % de la dose administrée a été retrouvée inchangée dans l'urine). La radioactivité liée à la substance a été largement excrétée dans l'urine (76 %) et seulement dans une faible mesure dans les selles (1,5 %) après 192 heures. La demi-vie d'élimination terminale de la radioactivité totale était d'environ 80 heures.

La demi-vie d'élimination du safinamide est de 20 à 30 heures. L'état d'équilibre est atteint en une semaine.

Patients atteints d'insuffisance hépatique

L'exposition au safinamide chez les patients atteints de maladie hépatique légère a augmenté marginalement (30 % dans l'ASC), alors que l'exposition des patients atteints d'insuffisance hépatique modérée a augmenté d'environ 80 % (voir rubrique 4.2).

Patients atteints d'insuffisance rénale

L'insuffisance rénale modérée ou sévère n'a pas altéré l'exposition au safinamide comparativement aux sujets sains (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Une dégénérescence rétinienne a été observée chez les rongeurs après une administration répétée de safinamide résultant en une exposition systémique inférieure à celle prévisible chez les patients recevant la dose thérapeutique maximale. Aucune dégénérescence rétinienne n'a été observée chez les singes malgré une exposition systémique plus élevée que celle des rongeurs, ni chez les patients recevant la dose maximale pour l'homme.

Des études à long terme menées chez les animaux ont montré des convulsions (1,6 à 12,8 fois l'exposition clinique humaine, selon l'ASC plasmatique). Une hypertrophie du foie et des changements dans la masse graisseuse des foies de rongeurs uniquement ont été observés à des expositions similaires à celles de l'homme. Une phospholipidose a été principalement observée dans les poumons de rongeurs à des expositions similaires à celles de l'homme) et des singes (à des expositions 12 fois plus élevées que celles de l'homme).

Le safinamide n'a pas présenté de potentiel génotoxique dans des systèmes in vivo ni dans plusieurs systèmes in vitro utilisant des bactéries ou des cellules de mammifères.

Les résultats obtenus des études de cancérogénicité chez les souris et les rats n'ont révélé aucune preuve de potentiel tumorigène associé au safinamide à ses expositions systémiques maximales de 2,3 à 4,0 fois, respectivement, celle anticipée chez des patients recevant la dose thérapeutique maximale.

Les études de fertilité chez les rats femelles ont montré un nombre réduit d'implantations et de corps jaunes à des expositions dépassant 3 fois l'exposition humaine prévue. Les rats mâles ont montré une morphologie anormale mineure et une réduction de la vitesse des spermatozoïdes, à des expositions dépassant 1,4 fois l'exposition humaine prévue. La fertilité des rats mâles n'a pas été affectée.

Dans les études sur le développement embryo-fœtal chez les rats et les lapins, des malformations ont été induites à des expositions au safinamide 2 et 3 fois supérieures à l'exposition clinique humaine, respectivement. L'association du safinamide avec la lévodopa/carbidopa a donné lieu à des effets additifs dans les études sur le développement embryo-fœtal, avec une incidence plus élevée des anomalies du squelette du fœtus que celles observées avec l'un ou l'autre des traitements en monothérapie.

Dans une étude sur le développement prénatal et postnatal chez le rat, la mortalité de la progéniture, l'absence de lait dans l'estomac et l'hépatoxicité néonatale ont été observées à des niveaux de dose similaires à ceux de l'exposition clinique prévue. Les effets toxiques sur le foie et les symptômes afférents tels qu'une peau et un crâne de couleur jaune/orange, chez les ratons exposés au safinamide pendant l'allaitement sont principalement causés par l'exposition in utero, alors que l'exposition directe au lait maternel n'a qu'une influence mineure.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline
Crospovidone de type A
Stéarate de magnésium
Silice colloïdale anhydre

Pelliculage

Hypromellose
Macrogol (6 000)
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer rouge (E172)
Mica (E555)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Présentations sous plaquettes thermoformées en PVC/PVDC/Aluminium de 14, 28, 30, 90 et 100 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Zambon S.p.A.
Via Lillo del Duca 10
20091 Bresso (MI) - Italie
tél. : +39 02 665241
télécopie : +39 02 66501492
adresse électronique : info.zambonspa@zambongroup.com

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Xadago 50 mg comprimés pelliculés

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 comprimés pelliculés

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. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 24 février 2015
Date du dernier renouvellement : 19 septembre 2019

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d' approbation : octobre 2021

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu/.

ANNEXE II

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant du principe actif d'origine biologique

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 2
D-73614 Schorndorf
Allemagne

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

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.