BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xadago 50 mg filmomhulde tabletten
Xadago 100 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Xadago 50 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat safinamide-methaansulfonaat equivalent aan 50 mg safinamide.

Xadago 100 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat safinamide-methaansulfonaat equivalent aan 100 mg safinamide.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet)

Xadago 50 mg filmomhulde tabletten

Oranje tot koperkleurige, ronde, dubbelholle, filmomhulde tablet van 7 mm doorsnee met metaalglans, gemerkt met de sterkte “50” aan één kant van het tablet.

Xadago 100 mg filmomhulde tabletten

Oranje tot koperkleurige, ronde, dubbelholle, filmomhulde tablet van 9 mm doorsnee met metaalglans, gemerkt met de sterkte “100” aan één kant van het tablet.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Xadago is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met idiopathische ziekte van Parkinson (PD) als toevoeging aan een stabiele dosis levodopa (L-dopa) alleen of in combinatie met andere geneesmiddelen voor de ziekte van Parkinson bij patiënten die fluctueren tussen het midden- en late stadium.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De behandeling met safinamide dient met 50 mg per dag begonnen te worden. Deze dagelijkse dosis kan verhoogd worden tot 100 mg per dag op grond van de individuele klinische behoefte.
Als er een dosis wordt gemist, moet de volgende dosis de volgende dag op de gebruikelijke tijd ingenomen worden.

Ouderen
Voor oudere patiënten hoeft de dosis niet te worden aangepast.

De ervaring met gebruik van safinamide bij patiënten ouder dan 75 jaar is beperkt.

Verminderde leverfunctie
Het gebruik van safinamide is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.3). De dosis hoeft niet te worden aangepast bij patiënten met een licht verminderde leverfunctie. De lagere dosis van 50 mg per dag wordt aanbevolen bij patiënten met een matig verminderde leverfunctie. Als de leverfunctie van de patiënt van matig naar ernstig afneemt, moet met safinamide gestopt worden (zie rubriek 4.4).

Verminderde nierfunctie
De dosis hoeft niet te worden aangepast voor patiënten bij wie de nierfunctie is verminderd.

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van safinamide bij kinderen en jongeren onder de 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik
Safinamide moet met water ingenomen worden
Safinamide kan met of zonder voedsel ingenomen worden

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
Gelijktijdige behandeling met andere monoamine-oxidaseremmers (MAO-remmers) (zie rubriek 4.4 en 4.5).
Gelijktijdige behandeling met pethidine (zie rubriek 4.4 en 4.5).
Gebruik door patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.2).
Gebruik door patiënten met albinisme, retinadegeneratie, uveïtis, erfelijke retinopathie of ernstige progressieve diabetische retinopathie (zie rubriek 4.4 en 5.3).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemene waarschuwing

In het algemeen mag safinamide gebruikt worden met selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's), in de laagste werkzame dosis waarbij men bedacht moet zijn op serotonerge symptomen. Met name moet gelijktijdig gebruik van safinamide en fluoxetine of fluvoxamine vermeden worden. Wanneer gelijktijdige behandeling noodzakelijk is, moeten deze geneesmiddelen in lage doses worden toegediend (zie rubriek 4.5). Voor aanvang van de behandeling met safinamide dient er een uitwasperiode in acht genomen te worden die overeenkomt met 5 halfwaardetijden van de eerder gebruikte SSRI.

Er moeten ten minste 7 dagen zitten tussen het einde van de behandeling met safinamide en het begin van de behandeling met MAO-remmers of pethidine (zie rubriek 4.3 en 4.5).

Als safinamide tegelijkertijd wordt toegediend met producten die BCRP-substraten zijn, lees dan de samenvatting van de productkenmerken voor dat specifieke geneesmiddel.

Verminderde leverfunctie

De nodige voorzichtigheid moet betracht worden bij aanvang van de behandeling met safinamide bij patiënten met een matig verminderde leverfunctie. Als de leverfunctie van de patiënt van matig naar ernstig afneemt, moet de behandeling met safinamide stopgezet worden (zie rubriek 4.2, 4.3 en 5.2).

Kans op retinadegeneratie bij patiënten met een voorgeschiedenis van netvliesaandoening

Safinamide mag niet toegediend worden aan patiënten met een oftalmologische voorgeschiedenis waardoor ze een verhoogd risico zouden hebben op mogelijke gevolgen voor de retina (bv. familiale voorgeschiedenis van erfelijke netvliesaandoening of voorgeschiedenis van uveïtis), zie rubriek 4.3 en 5.3.

Impulscontrolestoornissen

Impulscontrolestoornissen kunnen optreden bij patiënten die behandeld worden met dopamine-agonisten en/of dopaminergica. Ook zijn er enkele meldingen gedaan van impulscontrolestoornissen bij andere MAO-remmers. De behandeling met safinamide is niet in verband gebracht met een stijging van het aantal gevallen van impulscontrolestoornissen.

Patiënten en verzorgers dienen goed op de hoogte te zijn van de gedragssymptomen van impulscontrolestoornissen die werden vastgesteld bij patiënten die met MAO-remmers behandeld werden, zoals gevallen van dwanghandelingen, obsessieve gedachten, pathologisch gokken, verhoogd libido, hyperseksualiteit, impulsief gedrag en compulsief geld uitgeven of koopgedrag.

Dopaminerge bijwerkingen

Wanneer safinamide als adjuvans voor levodopa gebruikt wordt, kan dit de bijwerkingen van levodopa versterken, en reeds bestaande dyskinesie kan verergeren, waardoor de dosis levodopa verminderd moet worden. Dit effect werd niet waargenomen als safinamide gebruikt werd als toevoeging aan dopamine-agonisten bij patiënten met PD in een vroeg stadium.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

In vivo en *in vitro* farmacodynamische interacties tussen geneesmiddelen

MAO-remmers en pethidine
Safinamide mag niet samen met andere MAO-remmers (zoals moclobemide) toegediend worden, want er bestaat risico op niet-selectieve MAO-remming die kan leiden tot een hypertensieve crisis (zie rubriek 4.3).

Er zijn ernstige bijwerkingen gemeld bij gelijktijdig gebruik met pethidine en MAO-remmers. Aangezien dit een klasse-effect kan zijn, is gelijktijdige toediening van safinamide en pethidine gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Er zijn interacties tussen geneesmiddelen gemeld door gelijktijdig gebruik van MAO-remmers en sympathicomimetische geneesmiddelen. Gezien de MAO-remmende werking van safinamide dient de nodige voorzichtigheid betracht te worden bij gelijktijdige toediening van safinamide en sympathicomimetica, die bijvoorbeeld aanwezig zijn in nasale en orale decongestiva of in geneesmiddelen tegen verkoudheid die efedrine of pseudo-efedrine bevatten (zie rubriek 4.4).

Dextromethorfan

Er zijn interacties tussen geneesmiddelen gemeld door gelijktijdig gebruik van dextromethorfan en niet-selectieve MAO-remmers. Gezien de MAO-remmende werking van safinamide wordt gelijktijdige toediening van safinamide en dextromethorfan niet aanbevolen. Wanneer gelijktijdige behandeling toch noodzakelijk is, dient dit met de nodige voorzichtigheid te geschieden (zie rubriek 4.4).

Antidepressiva
Gelijktijdig gebruik van safinamide met fluoxetine of fluvoxamine moet vermeden worden (zie rubriek 4.4); deze voorzorgsmaatregel is gebaseerd op ernstige bijwerkingen (bv. serotoninesyndroom), die - weliswaar zelden - zijn opgetreden bij gebruik van SSRI's en dextromethorfan met MAO-remmers. Wanneer gelijktijdig gebruik noodzakelijk is, moeten deze geneesmiddelen in de laagst werkzame dosis gebruikt worden. Voor aanvang van de behandeling met safinamide dient er een uitwasperiode in acht genomen te worden die overeenkomt met 5 halfwaardetijden van de eerder gebruikte SSRI.

Er zijn ernstige bijwerkingen gemeld bij gelijktijdig gebruik van selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's), serotonine-noradrenaline-heropnameremmers (*serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI's), tricyclische/tetracyclische antidepressiva en MAO-remmers (zie rubriek 4.4). Gezien de selectieve en reversibele MAO-B-remmende werking van safinamide mogen antidepressiva wel toegediend worden, maar alleen in de laagst noodzakelijke doses.

In vivo en *in vitro* farmacokinetische interacties tussen geneesmiddelen

In vitro kan Safinamide tijdelijk BCRP afremmen. In geneesmiddelinteractiestudies bij mensen heeft men een zwakke interactie waargenomen met rosuvastatine (tussen 1,25- en 2,00-voudige AUC-verhoging). Met diclofenac heeft men echter geen significante interactie gevonden.
Bewaking van patiënten is aanbevolen wanneer safinamide wordt ingenomen met geneesmiddelen die BCRP-substraten zijn (bv. rosuvastatine, pitavastatine, pravastatine, ciprofloxacine, methotrexaat, topotecan, diclofenac of glibenclamide). Zie de specifieke samenvattingen van de productkenmerken om te bepalen of de dosis moet worden aangepast.

Safinamide wordt bijna uitsluitend via het metabolisme geëlimineerd, grotendeels door amidasen met een hoge capaciteit die nog niet gekarakteriseerd zijn. Safinamide wordt hoofdzakelijk uitgescheiden in de urine. In humane levermicrosomen (HLM) blijkt de N-dealkyleringsstap door CYP3A4 gekatalyseerd te worden, want de klaring van safinamide in HLM werd door ketoconazol geremd met 90%.

Safinamide remt OCT1 *in vitro* bij klinisch relevante concentraties in de poortader. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer safinamide gelijktijdig wordt gebruikt met geneesmiddelen die substraten zijn van OCT1 en een T_{max} hebben die vergelijkbaar is met safinamide (2 uur) (bijv.: metformine, aciclovir, ganciclovir) aangezien als gevolg de blootstelling aan deze substraten verhoogd kan zijn.

De metaboliet NW-1153 is een substraat voor OAT3 in klinisch relevante concentraties.
Geneesmiddelen die remmers van OAT3 zijn en gelijktijdig worden toegediend met safinamide, kunnen de klaring van NW-1153 verminderen, d.w.z. en zo de systemische blootstelling ervan verhogen. De systemische blootstelling van NW-1153 is laag (1/10 van de moederstof safinamide). Deze mogelijke verhoging is hoogst waarschijnlijk niet van klinisch belang, daar NW-1153, het eerste product in de metabole route, verder wordt omgezet in secundaire en tertiaire metabolieten.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Safinamide mag alleen aan vruchtbare vrouwen gegeven worden als zij afdoende contraceptie toepassen.

Zwangerschap

Er zijn geen of beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van safinamide bij zwangere vrouwen. Uit dierstudies is reproductieve toxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Xadago is niet aanbevolen tijdens zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie gebruiken.

Borstvoeding

Uit de beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren is uitscheiding van safinamide in melk gebleken (zie voor details rubriek 5.3). Risico voor de zuigeling kan niet worden uitgesloten. Xadago mag niet gebruikt worden tijdens de borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Uit dierstudies blijkt dat behandeling met safinamide gepaard gaat met bijwerkingen op de werking van de geslachtsorganen van vrouwtjesratten en in de kwaliteit van het sperma. De vruchtbaarheid van de mannetjesratten wordt niet aangetast (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Tijdens de behandeling met safinamide kunnen slaperigheid en duizeligheid optreden. Daarom moeten patiënten worden gewaarschuwd dat ze geen riskante machines gebruiken, waaronder motorrijtuigen, tot ze er redelijk zeker van zijn dat safinamide geen negatieve invloed op hen heeft.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Dyskinesie was de meest voorkomende bijwerking die werd gemeld bij safinamide-patiënten wanneer het werd gebruikt in combinatie met L-dopa alleen of in combinatie met andere behandelingen voor de ziekte van Parkinson.

Bekend is dat met het gelijktijdige gebruik van SSRI's, SNRI's, tricyclische/tetracyclische antidepressiva en MAO-remmers, ernstige bijwerkingen optreden zoals hypertensieve crisis (hoge bloeddruk, collaps), maligne antipsychoticasyndroom (verwardheid, zweten, spierstijfheid, hyperthermie, CPK-verhoging), serotoninesyndroom (verwardheid, hypertensie, spierstijfheid, hallucinaties) en hypotensie. Met MAO-remmers zijn er meldingen geweest van interacties tussen geneesmiddelen bij gelijktijdig gebruik van sympathicomimetica.

Impulscontrolestoornissen; pathologisch gokken, verhoogd libido, hyperseksualiteit, compulsief geld uitgeven of koopgedrag, eetbuien en compulsief eten kunnen optreden bij patiënten die worden behandeld met dopamine-agonisten en/of andere dopaminerge behandelingen.

Lijst in tabelvorm van bijwerkingen

Onderstaande tabel bevat alle bijwerkingen uit klinische onderzoeken waarin bijwerkingen als gerelateerd werden beschouwd.

De bijwerkingen zijn gerangschikt op frequentie aan de hand van de volgende conventies: zeer vaak (≥1/10), vaak (≥1/100, <1/10); soms (≥1/1000, <1/100), zelden (≥1/10.000, <1/1000), zeer zelden (<1/10.000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden
Infecties en parasitaire aandoeningen			Urineweginfectie	Bronchopneumonie, furunkels, nasofaryngitis, pyoderma, rinitis, tandinfectie, virale infectie

Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)			Basaalcelcarcinoom	Acrochordon, melanocytaire naevus, seborroïsche keratose, huidpapilloma
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Anemie, leukopenie, afwijkingen in de rode bloedcellen	Eosinofilie, lymfopenie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Verminderde eetlust, hypertriglyceridemie, verhoogde eetlust, hypercholesterolemie, hyperglykemie	Cachexie, hyperkaliëmie
Psychische stoornissen		Slapeloosheid	Hallucinaties, depressie, abnormale dromen, angst, verwarde toestand, affectlabiliteit, verhoogd libido, psychotische stoornis, rusteloosheid, slaapstoornis	Compulsies, delirium, desoriëntatie, illusies, impulsief gedrag, verlies van libido, obsessieve gedachten, paranoia, voortijdige ejaculatie, slaapaanvallen, sociale fobieën, suïcidale ideatie
Zenuwstelselaandoeningen		Dyskinesie, slaperigheid, duizeligheid, hoofdpijn, ziekte van Parkinson	Paresthesie, evenwichtsstoornis, hypo-esthesie, dystonie, ongemak in het hoofd, dysartrie, syncope, cognitieve stoornis	Abnormale coördinatie, aandachtsstoornis, dysgeusie, hyporeflexie, radiculaire pijn, rustelozebenensyndroom, sedatie
Oogaandoeningen		Cataract	Wazig zicht, scotoom, diplopie, fotofobie, netvliesafwijking, conjunctivitis, glaucoom	Amblyopie, chromatopsie, diabetische retinopathie, erytropsie, oogbloeding, oogpijn, ooglidoedeem, hypermetropie, keratitis, verhoogde traanproductie, nachtblindheid, papiloedeem, presbyopie, strabisme

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Vertigo	
Hartaandoeningen			Palpitaties, tachycardie, sinusbradycardie, aritmie	Myocardinfarct
Bloedvataandoeningen		Orthostatische hypotensie	Hypertensie, hypotensie, spataderen	Arterieel spasme, arteriosclerose, hypertensieve crisis
Ademhalingsstel-sel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			Hoesten, dyspneu, rinorroe	Bronchospasme, dysfonie, orofaryngeale pijn, orofaryngeaal spasme
Maagdarmstelselaandoeningen		Misselijkheid	Verstopping, dyspepsie, braken, droge mond, diarree, buikpijn, gastritis, winderigheid, opgezette buik, overmatige speekselafscheiding, gastro-oesofageale reflux, afteuze stomatitis	Maagzweer, kokhalzen, bloeding van het bovenste deel van het maag-darmkanaal
Lever- en galaandoeningen				Hyperbilirubinemie
Huid- en onderhuidaandoeningen			Hyperhidrosis, algemene pruritus, lichtgevoeligheidsreactie, erytheem	Alopecia, blaarvorming, contactdermatitis, dermatose, ecchymose, lichenoïde keratose, nachtelijk zweten, pijnlijke huid, pigmentatiestoornis, psoriasis, seborroïsche dermatitis
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen			Rugpijn, artralgie, spierkrampen, spierstijfheid, pijn in de ledematen, spierzwakte, zwaartegevoel	Spondylitis ankylosans, pijn in de zij, gewrichtszwelling, musculoskeletale pijn, myalgie, nekpijn, osteoartritis, synoviale cyste
Nier- en urinewegaandoeningen			Nycturie, dysurie	Mictiedrang, polyurie, pyurie, urinaire hesitatie

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			Erectiele disfunctie	Goedaardige prostaathyperplasie, aandoeningen van de borsten, pijn in de borsten
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornisen			Vermoeidheid, asthenie, loopstoornis, perifeer oedeem, pijn, warmtegevoel	Verminderd medicatie-effect, intolerantie voor geneesmiddel, koud gevoel, malaise, pyrexie, xerose
Onderzoeken			Gewichtsverlies, gewichtstoename, verhoogd creatinefosfokinase bloedspiegel, verhoogde triglyceride bloedspiegel, verhoogde bloedglucose, verhoogd ureum bloedspiegel, verhoogde alkalische fosfatase bloedspiegel, verhoogd bicarbonaat bloedspiegel, verhoogde creatinine bloedspiegel, verlengd QT op elektrocardiogram, abnormale leverfunctietest, abnormale urineanalyse, verhoogde bloeddruk, verlaagde bloeddruk, abnormale oftalmologische diagnostische procedures	Verlaagd calcium in bloed, verlaagd kalium in bloed, verlaagd cholesterol in bloed, verhoogde lichaamstemperatuur, hartgeruis, abnormale hartbelastingtest, verlaagd hematocriet, verlaagde hemoglobine, verlaagde INR-waarde, verlaagd aantal lymfocyten, verlaagd aantal bloedplaatjes, verhoogd ‘very low density’-lipoproteïne
Letsels,intoxicaties en verrichtingscomplicaties		Vallen	Voetfractuur	Kneuzing, vetembolie, hoofdletsel, mondletsel, skeletaal letsel
Sociale omstandigheden				Gokken

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen
Dyskinesie trad op in een vroeg stadium van de behandeling, werd beoordeeld als 'ernstig', leidde tot stopzetting bij een zeer klein aantal patiënten (ongeveer 1,5%) en vereiste bij geen enkele patiënt dosisverlaging.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico’s van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:
België:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03 1210 BRUSSEL	Postbus 97 1000 BRUSSEL Madou

Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.be

Nederland
Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb
Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Bij één patiënt, die vermoedelijk een maand lang meer dan de voorgeschreven dagelijkse dosis van 100 mg gebruikt had, zijn symptomen van verwardheid, slaperigheid, vergeetachtigheid en verwijde pupillen gemeld. Deze symptomen verdwenen na stopzetting van het geneesmiddel, zonder restverschijnselen.

De verwachte patronen van voorvallen of symptomen na een opzettelijke of toevallige overdosis safinamide zouden de patronen zijn die verband houden met het farmacodynamisch profiel ervan: MAO-B-remming met werkingsafhankelijke remming van Na^+-kanalen. De symptomen van een te hoge MAO-B-remming (toename van het dopaminegehalte) kunnen onder andere hypertensie, orthostatische hypotensie, hallucinaties, agitatie, misselijkheid, braken en dyskinesie zijn.

Er is geen antidotum tegen safinamide of specifieke behandeling bij een overdosis safinamide bekend. Bij een aanzienlijke overdosis moet de behandeling met safinamide stopgezet worden en moet er op klinische indicatie een ondersteunende behandeling toegediend worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anti-Parkinson-middelen, *monoamine oxidase-B remmers*, ATC-code: N04BD03.

Werkingsmechanisme

Safinamide werkt via zowel een dopaminerg als een niet-dopaminerg werkingsmechanisme. Safinamide is een uiterst selectieve en reversibele MAO-B-remmer, die tot een stijging van de extracellulaire gehalten van dopamine in het striatum leidt. Safinamide is geassocieerd met toestandsafhankelijke blokkering van de potentiaalgevoelige natriumkanalen (Na^+) en modulering van de gestimuleerde afgifte van glutamaat. In welke mate de niet-dopaminerge effecten bijdragen tot de algemene effecten, is niet vastgesteld.

Farmacodynamische effecten

Uit FK-populatiemodellen die ontwikkeld zijn uit studies naar de ziekte van Parkinson blijkt dat de farmacokinetische en farmacodynamische effecten van safinamide niet afhankelijk zijn van leeftijd, geslacht, gewicht, nierfunctie en blootstelling aan levodopa, hetgeen erop duidt dat dosisaanpassingen op grond van deze variabelen niet nodig zullen zijn.

Uit gepoolde analyses van gegevens over bijwerkingen uit placebogecontroleerde studies bij parkinsonpatiënten blijkt dat het gelijktijdig toedienen van safinamide en verschillende, vaak gebruikte geneesmiddelen in deze patiëntengroep (antihypertensiva, ß-blokkers, cholesterolverlagende geneesmiddelen, non-sterodale anti-inflammatoire geneesmiddelen, protonpompremmers, antidepressiva enz.) geen verhoogd risico op bijwerkingen met zich meebrengt. De onderzoeken waren niet gestratificeerd voor gelijktijdige medicatie, en er werden geen gerandomiseerde onderzoeken naar interacties uitgevoerd voor deze geneesmiddelen.

Klinische werkzaamheid

Onderzoeken bij patiënten met PD in het midden- tot late stadium

De werkzaamheid van safinamide als een toegevoegde behandeling bij patiënten met PD in een midden- tot laat stadium met motorische fluctuaties die op dat moment L-dopa alleen of in combinatie met andere medicijnen voor PD ontvingen, werd geëvalueerd in twee dubbelblinde, placebogecontroleerde studies: Studie SETTLE (Studie 27919; 50-100 mg/dag; 24 weken) en Studie 016/018 (50 en 100 mg/dag; 2-jarige dubbelblinde, placebogecontroleerde studie).

De primaire werkzaamheidsparameter was de verandering vanaf de baseline tot het eindpunt in 'ON-tijd zonder hinderlijke dyskinesie'.

Secundaire werkzaamheidsparameters waren onder andere OFF-time, UPDRS II en III (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale* – deel II en deel III), en CGI-C (*Clinical Global Impression of Change*).

Zowel de SETTLE-studie als Studie 016/018 wees een significante superioriteit uit van safinamide in vergelijking met placebo bij de beoogde doses van 50 en 100 mg/dag voor de primaire, en specifieke secundaire, werkzaamheidsvariabelen, zoals is samengevat in de onderstaande tabel. Het effect op de ON-tijd bleef aan het eind van de 24 maanden durende dubbelblinde behandelingsperiode voor beide doses safinamide gehandhaafd in vergelijking met placebo.

Studie	**016 (24 weken)**			**016/018 (2 jaar)**			**27919 (SETTLE) (24 weken)**	
Dosis (mg/dag) (a)	**Placebo**	**Safinamide**		**Placebo**	**Safinamide**		**Placebo**	**Safina-mide**
		50	**100**		**50**	**100**		**50-100 (d)**
Gerandomiseerd	222	223	224	222	223	224	275	274
Leeftijd (jaren) (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)
Duur van PD (jaren) (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-tijd zonder hinderlijke dyskinesie (uren) (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)
Verandering 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)
Verschil in LS vs placebo		0,5	0,7		0,6	0,7		0,9
95 % CI		[0,1, 0,9]	[0,3, 1,0]		[0,1, 1,0]	[0,2, 1,1]		[0,6, 1,2]
p-waarde		0,0054	0,0002		0,0110	0,0028		< 0,0001
OFF-tijd (uren) (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)
Verandering 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)
Verschil in LS vs placebo		-0,6	-0,7		-0,5	-0,6		-1,0
95 % CI		[-0,9, -0,3]	[-1,0, -0,4]		[-0,8, -0,2]	[-0,9, -0,3]		[-1,3, -0,7]
p-waarde		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)
Verandering 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)
Verschil in LS vs placebo		-1,6	-2,3		-1,2	-2,1		-0,9

95 % CI		[-3,0, -0,2]	[-3,7, -0,9]		[-2,6, 0,2]	[-3,5, -0,6]		[-1,8, 0,0]
p-waarde		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)
Verandering 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)
Verschil in LS vs placebo		-0,7	-1,1		-0,6	-1,1		-0,4
95 % CI		[-1,3, -0,0]	[-1,7, -0,5]		[-1,3, 0,0]	[-1,8, -0,4]		[-0,9, 0,0]
p-waarde		0,0367	0,0007		0,0676	0,0010		0,0564
Analyses van patiënten met respons (post-hoc) (e) n(%)								
Stijging ON-tijd ≥ 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-waarde		0,0233	0,0122		0,0308	0,1481		0,0013
Stijging ON-tijd ≥ 60 minuten en daling OFF-tijd en verbetering van 30 % in UPDRS III	32 (15,1)	52 (24,0)	56 (25,9)	28 (13,2)	43 (19,8)	42 (19,4)	24 (8,8)	49 (18,1)
p-waarde		0,0216	0,0061		0,0671	0,0827		0,0017
CGI-C: patiënten die veel/zeer veel verbeterden	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-waarden (f)		0,0017	0,0002		0,0962	0,0575		<0,0001

(a) Dagelijkse beoogde dosis, (b) Gemiddelde (SD), (c) analysepopulatie (mITT); het MMRM-model voor verandering sinds baseline tot eindpunt heeft behandeling, regio en bezoek als vaste effecten en baselinewaarde als covariabele; (d) beoogde dosis van 100 mg/dag; (e) analysepopulatie (mITT); de gegevens worden gepresenteerd als het aantal (percentage) patiënten in elke groep dat voldoet aan de responderdefinitie (f) chi-kwadraattest van de oddsratio van de behandelingsgroepen vergeleken met de placebo met gebruik van een logistisch regressiemodel met fixed effects voor behandeling en land.
SE Standaardfout, SD Standaardafwijking, LSM (*Least Squares Mean*) Kleinste kwadraatsgemiddelde, Verschil in LS (*Least Squares*) Verschil t.o.v. placebo via de kleinste kwadratenmethode
mITT-populatie: Studie 016/018 - placebo (n=34), safinamide 40 mg (n=33) en 80 mg (n=33); Studie 015/017 - placebo (n=89), safinamide 100 mg (n=87) en 200 mg (n=212), safinamide 50 mg/dag (n=217) en 100 mg/dag (n=216), en SETTLE-studie - placebo (n=270), safinamide 50-100 mg/dag (n=273).

Pediatrische patiënten

De farmacodynamische effecten van safinamide zijn niet beoordeeld bij kinderen en jongeren.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De absorptie van safinamide is snel na enkelvoudige en meervoudige orale toediening: de T_{max} wordt in nuchtere toestand bereikt binnen een tijdsbestek van 1,8-2,8 uur na toediening. De absolute biologische beschikbaarheid is hoog (95%), hetgeen aantoont dat safinamide na orale toediening bijna volledig geabsorbeerd wordt en dat first-passmetabolisme te verwaarlozen is. Vanwege de hoge absorptie wordt safinamide tot de categorie van hoogpermeabele stoffen gerekend.

Distributie

Het verdelingsvolume (V_{ss}) is ongeveer 165 l, oftewel 2,5 keer het lichaamsvolume, hetgeen wijst op uitgebreide extravasculaire distributie van safinamide. De totale klaring werd bepaald als 4,6 l/u, en zodoende wordt safinamide tot de categorie stoffen met een lage klaring gerekend. De plasmaproteïnebinding van safinamide is 88-90%.

Biotransformatie

Bij de mens wordt safinamide bijna uitsluitend uitgescheiden na metabolisatie (de uitscheiding van onveranderde safinamide via de urine was < 10%), voornamelijk gemedieerd door amidasen met een hoge capaciteit, die nog niet gekarakteriseerd zijn. Experimenten in vitro duidden erop dat inhibitie van amidasen in menselijke hepatocyten tot volledige onderdrukking van de formatie van NW-1153 leidt. Amidasen aanwezig in bloed, plasma, serum, gesimuleerd maagsap en gesimuleerd darmsap alsook menselijke carboxylesterasen hCE-1 en hCE-2 zijn niet verantwoordelijk voor de biotransformatie van safinamide tot NW-1153. Het amidase FAAH kon de formatie van NW-1153 slechts in een lage graad katalyseren. Daarom zijn er waarschijnlijk andere amidasen betrokken bij de conversie naar NW-1153. Het metabolisme van safinamide is niet afhankelijk van op cytochroom P450 (CYP) gebaseerde enzymen.

Uit de opheldering van de metabolietenstructuur bleken drie metabole routes van safinamide. De belangrijkste route is de hydrolytische oxidatie van de amidegroep die tot de primaire metaboliet 'safinamidezuur' (NW-1153) leidt. Een andere route is de oxidatieve splitsing van de etherbinding onder vorming van '*O*-gedebenzyleerde safinamide' (NW-1199). Ten slotte wordt het '*N*-gedealkyleerde zuur' (NW-1689) gevormd door oxidatieve splitsing van de aminebinding van ofwel safinamide (in mindere mate) ofwel de primaire zuurmetaboliet van safinamide (NW-1153) (in hoge mate). Het '*N*-gedealkyleerde zuur (NW-1689) ondergaat conjugatie met glucuronzuur, waarbij het acylglucuronide hiervan wordt afgestaan. Geen van deze metabolieten zijn farmacologisch actief.

Safinamide lijkt niet in hoge mate enzymen te induceren of te remmen in klinisch relevante systemische concentraties. Onderzoeken naar het *in vitro* metabolisme hebben erop gewezen dat er geen betekenisvolle inductie of remming is van cytochroom P450, CYP2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 en 3A3/5 in relevante concentraties (C_{max} van vrij safinamide 0,4 µM bij 100 mg/dag) bij de mens. In specifieke onderzoeken die zijn uitgevoerd naar interacties met ketoconazol, L-dopa en CYP1A2- en CYP3A4-substraten (cafeïne en midazolam) werden geen klinisch significante effecten op de farmacokinetiek van safinamide of L-dopa, cafeïne en midazolam ontdekt.

Uit een studie naar de massabalans bleek dat de plasma-AUC_{0-24h} van het onveranderde ^{14}C-safinamide ongeveer 30% van de totale radioactiviteit-AUC_{0-24h} was, hetgeen op een extensieve metabolisering duidt.

Transporteiwitten

Voorlopige *in vitro* studies hebben aangetoond dat safinamide geen substraat is voor de transporteiwitten P-gp, BCRP, OAT1B1, OAT1B3, OATP1A2 of OAT2P1. De metaboliet NW-1153 is geen substraat voor OCT2 of OAT1, maar is een substraat voor OAT3. Deze interactie heeft het vermogen om de klaring van NW-1153 te verminderen en de blootstelling eraan te verhogen; de systemische blootstelling van NW-1153 is echter laag (1/10^{e} van de moederstof safinamide), en omdat het wordt gemetaboliseerd naar secundaire en tertiaire metabolieten, is het onwaarschijnlijk dat het van enige klinische relevantie zou zijn.

Safinamide remt BCRP tijdelijk in de dunne darm (zie rubriek 4.5). In concentraties van 50µM, remde safinamide OATP1A2 en OATP2P1. De relevante plasmaconcentraties van safinamide zijn aanzienlijk lager; daarom is een klinisch relevante interactie met gelijktijdig toegediende substraten van deze transporteiwitten onwaarschijnlijk. NW-1153 is geen remmer van OCT2, MATE1 of MATE2-K tot concentraties van 5µM.

Lineariteit/non-lineariteit

De farmacokinetiek van safinamide is lineair na enkelvoudige en herhaalde doses. Er werd geen tijdsafhankelijkheid vastgesteld.

Eliminatie

Safinamide ondergaat een bijna volledige metabole transformatie (< 10% van de toegediende dosis werd onveranderd in de urine aangetroffen). De aan de stof gerelateerde radioactiviteit werd in hoge mate uitgescheiden in de urine (76%) en slechts in mindere mate in de ontlasting (1,5%) na 192 uur. De terminale eliminatiehalfwaardetijd van de totale radioactiviteit was ongeveer 80 uur.

De eliminatiehalfwaardetijd van safinamide bevindt zich tussen de 20 en 30 uur. Steady-state wordt bereikt binnen één week.

Patiënten met verminderde leverfunctie

De blootstelling aan safinamide bij patiënten met milde hepatische aandoeningen nam marginaal toe (30% in de AUC), terwijl de blootstelling bij patiënten met een matig afgenomen leverfunctie met ongeveer 80% toenam (zie rubriek 4.2).

Patiënten met verminderde nierfunctie

Een matig of ernstig verminderde nierfunctie bracht geen verandering in de blootstelling aan safinamide met zich mee in vergelijking met gezonde proefpersonen (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij knaagdieren werd na herhaalde toediening van safinamide retinadegeneratie waargenomen; deze dosering leidde tot een lagere systemische blootstelling dan de verwachte systemische blootstelling bij patiënten die met de maximale therapeutische dosis worden behandeld. Bij apen werd geen retinadegeneratie vastgesteld, ondanks een hogere systemische blootstelling dan bij knaagdieren of bij patiënten die met de maximale dosis voor de mens werden behandeld.

Uit langetermijnstudies met dieren bleken convulsies (1,6 tot 12,8 maal de humane klinische blootstelling, op grond van de plasma-AUC). Leverhypertrofie en vetveranderingen in de lever van knaagdieren werden alleen waargenomen bij vergelijkbare blootstellingen als bij de mens. Fosfolipidose werd voornamelijk in de longen van knaagdieren vastgesteld bij vergelijkbare blootstellingen als bij de mens, en bij apen (bij blootstellingen die meer dan 12 keer hoger waren dan bij de mens).

In vivo en bij verschillende *in vitro*-systemen met gebruikmaking van bacteriën of zoogdiercellen is geen genotoxisch vermogen van safinamide gebleken.

De resultaten die verkregen zijn uit carcinogeniciteitsstudies bij muizen en ratten wezen niet op een tumorverwekkend vermogen van safinamide bij systemische blootstellingen van respectievelijk maximaal 2,3 tot 4,0 maal de verwachte systemische blootstelling bij patiënten die met de maximale therapeutische dosis werden behandeld.

Uit vruchtbaarheidsstudies bij vrouwtjesratten bleek een verminderd aantal implantaties en corpora lutea bij blootstellingen van meer dan 3 maal de verwachte humane blootstelling. Mannetjesratten vertoonden een geringe abnormale morfologie en verminderde snelheid van de zaadcellen bij blootstellingen van meer dan 1,4 maal de verwachte humane blootstelling. De vruchtbaarheid van mannetjesratten was niet aangetast.

In studies van embryofoetale ontwikkeling bij ratten en konijnen werden misvormingen geïnduceerd bij blootstellingen aan safinamide van respectievelijk 2 en 3 maal de humane klinische blootstelling. De combinatie van safinamide met levodopa/carbidopa leidde tot bijkomende effecten in de studies van embryofoetale ontwikkeling, met een hogere incidentie van afwijkingen in het skelet van de foetus dan werd waargenomen bij elk van de behandelingen afzonderlijk.

In een studie van pre- en postnatale ontwikkeling bij ratten werden dood van de pups, afwezigheid van melk in de maag en neonatale hepatotoxiciteit waargenomen bij soortgelijke dosisgehalten als die van de verwachte klinische blootstelling. De toxische effecten op de lever en bijbehorende symptomen als gele of oranje huid en schedel bij pups die tijdens de lactatie aan safinamide blootgesteld waren, worden niet hoofdzakelijk veroorzaakt door blootstelling in utero, terwijl directe blootstelling via de moedermelk slechts een kleine invloed had.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Microkristallijne cellulose
Crospovidon type A
Magnesiumstearaat
Silica, colloïdaal watervrij

Filmomhulling
Hypromellose
Macrogol 6000
Titaandioxide (E171)
IJzeroxide rood (E172)
Mica (E555)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC-/PVDC-/aluminium blisterverpakkingen met 14, 28, 30, 90 en 100 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Xadago 50 mg filmomhulde tabletten

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 filmomhulde tabletten

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 EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 februari 2015
Datum van laatste verlenging: 19 september 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring: oktober 2021

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (http://www.ema.europa.eu)

BIJLAGE II

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

D. Voorwaarden of beperkingen met betrekking tot een veilig en doeltreffend gebruik van het geneesmiddel

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 2
D-73614 Schorndorf
Duitsland

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP- risicobeheerplan)**

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.