

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xadago 50 mg δισκία καλυμμένα με υμένιο  
Xadago 100 mg δισκία καλυμμένα με υμένιο

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Xadago 50 mg δισκία καλυμμένα με υμένιο

Κάθε δισκίο καλυμμένο με υμένιο περιέχει μεθανοσουλφονική σαφιναμίδη ισοδύναμη με 50 mg σαφιναμίδης.

Xadago 100 mg δισκία καλυμμένα με υμένιο

Κάθε δισκίο καλυμμένο με υμένιο περιέχει μεθανοσουλφονική σαφιναμίδη ισοδύναμη με 100 mg σαφιναμίδης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο καλυμμένο με υμένιο (δισκίο)

Xadago 50 mg δισκία καλυμμένα με υμένιο

Πορτοκαλί έως χάλκινου χρώματος, κυκλικό, αμφίκοιλο, καλυμμένο με υμένιο δισκίο διαμέτρου 7 mm με μεταλλική στιλπνότητα και χαραγμένη την ισχύ «50» στη μία πλευρά του δισκίου.

Xadago 100 mg δισκία καλυμμένα με υμένιο

Πορτοκαλί έως χάλκινου χρώματος, κυκλικό, αμφίκοιλο, καλυμμένο με υμένιο δισκίο διαμέτρου 9 mm με μεταλλική στιλπνότητα και χαραγμένη την ισχύ «100» στη μία πλευρά του δισκίου.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Xadago ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με ιδιοπαθή νόσο του Πάρκινσον (PD) ως συμπληρωματική θεραπεία σε σταθερή δόση λεβοντόπα (L-dopa) μόνον ή σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για την PD σε ασθενείς μεσαίου έως προχωρημένου σταδίου με κινητικές διακυμάνσεις

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Δοσολογία

Η θεραπεία με σαφιναμίδη θα πρέπει να ξεκινήσει στα 50 mg ημερησίως. Αυτή η ημερήσια δόση μπορεί να αυξηθεί στα 100 mg/ημέρα βάσει των ατομικών κλινικών αναγκών.  
Εάν παραλειφθεί μία δόση η επόμενη δόση θα πρέπει να ληφθεί τη συνήθη ώρα την επόμενη ημέρα.

#### *Ηλικιωμένοι*

Δεν απαιτείται μεταβολή δόσης για τους ηλικιωμένους ασθενείς.

Η εμπειρία χρήσης της σαφιναμίδης σε ασθενείς ηλικίας άνω των 75 ετών είναι περιορισμένη.

#### Ηπατική ανεπάρκεια

Η χρήση σαφιναμίδης σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). Δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης σε ασθενείς με ήπια ηπατική ανεπάρκεια. Η χαμηλότερη δόση των 50 mg/ημερησίως συστήνεται για ασθενείς με μέτρια ηπατική ανεπάρκεια. Εάν οι ασθενείς παρουσιάσουν επιδείνωση από μέτρια σε σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια η σαφιναμίδα θα πρέπει να διακοπεί (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Νεφρική ανεπάρκεια

Δεν απαιτείται μεταβολή δόσης για ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της σαφιναμίδης σε παιδιά και εφήβους, ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμη τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

#### Τρόπος χορήγησης

Για χρήση από του στόματος

Η σαφιναμίδα θα πρέπει να λαμβάνεται με νερό.

Η σαφιναμίδα μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Συγχωρηγούμενη θεραπεία με άλλους αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (MAO) (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Συγχωρηγούμενη θεραπεία με πεθιδίνη (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5)

Χρήση σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.2).

Χρήση σε ασθενείς με αλμπινισμό, εκφύλιση του αμφιβληστροειδούς, ραγοειδίτιδα, κληρονομική αμφιβληστροειδοπάθεια ή σοβαρή επιδεινούμενη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.3).

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Γενική προειδοποίηση

Γενικά, η σαφιναμίδα μπορεί να χρησιμοποιηθεί με επιλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI) στη χαμηλότερη αποτελεσματική δόση με προσοχή για συμπτώματα σεροτονινεργικού συνδρόμου. Συγκεκριμένα, η ταυτόχρονη χρήση της σαφιναμίδης και της φλουοξετίνης ή φλουβοξαμίνης θα πρέπει να αποφεύγεται ή εάν η συγχωρήγηση θεραπείας είναι απαραίτητη αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σε χαμηλές δόσεις (βλ. παράγραφο 4.5). Θα πρέπει να εξετάζεται περίοδος έκπλυσης που αντιστοιχεί σε 5 ημίσεις ζωές του SSRI που χρησιμοποιήθηκε κατά το παρελθόν πριν από την έναρξη της θεραπείας με σαφιναμίδα.

Πρέπει να παρέλθουν τουλάχιστον 7 ημέρες μεταξύ της διακοπής της σαφιναμίδης και της έναρξης της θεραπείας με αναστολείς της MAO ή πεθιδίνη (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5).

Εάν η σαφιναμίδα συγχωρηγείται με προϊόντα που είναι υποστρώματα της BCRP, παρακαλούμε ανατρέξτε στην ΠΧΠ γι' αυτό το συγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν.

#### Ηπατική ανεπάρκεια

Θα πρέπει να εφαρμόζεται προσοχή κατά την έναρξη θεραπείας με σαφιναμίδα σε ασθενείς με μέτρια ηπατική ανεπάρκεια. Εάν οι ασθενείς παρουσιάσουν επιδείνωση από μέτρια σε σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, η θεραπεία με σαφιναμίδα θα πρέπει να διακοπεί (βλ. παραγράφους 4.2, 4.3 και 5.2).

## Πιθανότητα εκφυλισμού αμφιβληστροειδούς σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό πάθησης του αμφιβληστροειδούς

Η σαφιναμίδη δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με οφθαλμολογικό ιστορικό το οποίο τους θέτει σε αυξημένο κίνδυνο για πιθανές επιδράσεις στον αμφιβληστροειδή (π.χ. οικογενειακό ιστορικό κληρονομικής πάθησης του αμφιβληστροειδούς, ή ιστορικό ραγοειδίτιδας) βλ. παραγράφους 4.3 και 5.3.

## Διαταραχές ελέγχου των παρορμήσεων (ICD)

Οι διαταραχές ελέγχου των παρορμήσεων μπορούν να επέλθουν σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αγωνιστές ντοπαμίνης ή/και ντοπαμινεργικές θεραπείες. Έχουν επίσης παρατηρηθεί ορισμένες αναφορές ICD με άλλους αναστολείς της MAO. Η θεραπεία με σαφιναμίδη δεν έχει συσχετισθεί με αύξηση της εμφάνισης των ICD.

Στους ασθενείς και στους φροντιστές θα πρέπει να γνωστοποιούνται τα συμπεριφορικά συμπτώματα των ICD που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που ελάμβαναν θεραπεία με αναστολείς της MAO, συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων σπασμών, ψυχαναγκαστικών σκέψεων, παθολογικού παιγνίου, αυξημένης λίμπιντο, υπερσεξουαλικότητας, παρορμητικής συμπεριφοράς και ψυχαναγκαστικών δαπανών ή αγορών.

## Ντοπαμινεργικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Η σαφιναμίδη που χρησιμοποιείται επικουρικά με τη λεβοντόπα ενδέχεται να ενισχύσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες της λεβοντόπα και η προϋπάρχουσα δυσκινησία ενδέχεται να παρουσιάσει έξαρση και να απαιτηθεί μείωση της λεβοντόπα. Αυτή η επίδραση δεν εμφανίστηκε όταν η σαφιναμίδη χρησιμοποιήθηκε επικουρικά με αγωνιστές ντοπαμίνης σε ασθενείς με PD πρώιμου σταδίου.

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

### *In vivo* και *in vitro* φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων

#### *Αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (MAO) και πεθιδίνη*

Η σαφιναμίδη δεν πρέπει να χορηγείται μαζί με άλλους αναστολείς της MAO (συμπεριλαμβανομένης της μοκλοβεμίδης καθώς ενδέχεται να υπάρχει κίνδυνος μη επιλεκτικής αναστολής MAO που μπορεί να οδηγήσει σε υπερτασική κρίση (βλ. παράγραφο 4.3).

Έχουν αναφερθεί σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες με την ταυτόχρονη χρήση πεθιδίνης και αναστολέων της MAO. Καθώς ενδέχεται να πρόκειται για επίδραση της κατηγορίας, η συγχορήγηση της σαφιναμίδης και της πεθιδίνης αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Υπάρχουν αναφορές αλληλεπιδράσεων φαρμακευτικών προϊόντων με την ταυτόχρονη χρήση αναστολέων της MAO και συμπαθητικομιμητικών φαρμακευτικών προϊόντων. Λαμβανομένης υπ' όψιν της ανασταλτικής δράσης της σαφιναμίδης ως προς τη MAO, η συγχορήγηση της σαφιναμίδης και συμπαθητικομιμητικών φαρμάκων, όπως αυτά που περιέχονται σε ρινικά και από του στόματος αποσυμφορητικά ή σε φαρμακευτικά προϊόντα για το κρυολόγημα που περιέχουν εφεδρίνη ή ψευδοεφεδρίνη, απαιτεί προσοχή (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Δεξτρομεθορφάνη*

Υπάρχουν αναφορές αλληλεπιδράσεων φαρμακευτικών προϊόντων με την ταυτόχρονη χρήση δεξτρομεθορφάνης και μη επιλεκτικών αναστολέων της MAO. Λαμβανομένης υπ' όψιν της ανασταλτικής δράσης της σαφιναμίδης ως προς τη MAO, η συγχορήγηση της σαφιναμίδης και της δεξτρομεθορφάνης δεν συνιστάται ή εάν η συγχορήγηση θεραπείας είναι απαραίτητη, θα πρέπει να εφαρμόζεται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.4).

### Αντικαταθλιπτικά

Η ταυτόχρονη χρήση σαφιναμίδης και φλουοξετίνης ή φλουβοξαμίνης θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.4), η προφύλαξη αυτή βασίζεται στην εμφάνιση σοβαρών ανεπιθύμητων αντιδράσεων (π.χ. σύνδρομο σεροτονίνης) που αν και σπανίως, έχουν επέλθει κατά τη χρήση SSRI και δεξτρομεθορφάνης μαζί με αναστολείς της MAO. Εάν είναι απαραίτητο, η ταυτόχρονη χρήση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων θα πρέπει να γίνεται στη χαμηλότερη αποτελεσματική δόση. Θα πρέπει να εξετάζεται περίοδος έκπλυσης που αντιστοιχεί στον χρόνο 5 ημίσειων ζωών του SSRI που χρησιμοποιήθηκε προηγουμένως, πριν από την έναρξη της θεραπείας με σαφιναμίδα.

Έχουν αναφερθεί σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες με την ταυτόχρονη χρήση επιλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*, SSRI), αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης-νοραδρεναλίνης (*Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors* 44T, SNRI), τρικυκλικών/τετρακυκλικών αντικαταθλιπτικών και αναστολέων της MAO (βλ. παράγραφο 4.4). Λαμβανομένης υπ' όψιν της ανασταλτικής και αναστρέψιμης δράσης της σαφιναμίδης ως προς τη MAO-B, μπορούν να χορηγηθούν αντικαταθλιπτικά αλλά στη χαμηλότερη δυνατή δόση που απαιτείται.

### In vivo και in vitro φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων

Η σαφιναμίδα ενδέχεται να αναστέλλει παροδικά την BCRP *in vitro*. Σε μελέτες αλληλεπίδρασης μεταξύ φαρμάκων σε ανθρώπους, παρατηρήθηκε μια ελαφρά αλληλεπίδραση με τη ροσουβαστατίνη (αύξηση AUC μεταξύ 1,25 με 2,00 φορές) αλλά δεν βρέθηκε σημαντική αλληλεπίδραση με δικλοφενάκη.

Συνιστάται η παρακολούθηση των ασθενών όταν η σαφιναμίδα λαμβάνεται με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υποστρώματα της BCRP (π.χ. ροσουβαστατίνη, πιταβαστατίνη, πραβαστατίνη, σιπροφλοξασίνη, μεθοτρεξάτη, τοποτεκάνη, δικλοφενάκη ή γλυβουρίδη) και η αναφορά στις ΠΧΠ τους για να προσδιορίζεται κατά πόσον είναι αναγκαία η προσαρμογή δόσης.

Η σαφιναμίδα αποβάλλεται σχεδόν αποκλειστικά μέσω του μεταβολισμού, κυρίως από υψηλής ικανότητας αμιδάσες που δεν έχουν ακόμη χαρακτηριστεί. Η σαφιναμίδα αποβάλλεται κυρίως στα ούρα. Σε ανθρώπινα ηπατικά μικροσωμάτια (*Human Liver Microsomes*, HLM), το βήμα N αποαλκυλίωσης φαίνεται ότι καταλύεται από το CYP3A4, καθώς η κάθαρση της σαφιναμίδης στα HLM αναστέλλεται από την κετοконаζόλη κατά 90%.

Η σαφιναμίδα αναστέλλει *in vitro* τον( μεταφορέα) OCT1 σε συγκεντρώσεις στη πυλαία φλέβα που θεωρούνται κλινικά σχετικές. Για αυτό, απαιτείται προσοχή όταν η σαφιναμίδα συγχωρηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υποστρώματα του OCT1 και παρουσιάζουν παρεμφερή προς τη σαφιναμίδα  $T_{max}$  (2 ώρες) (π.χ. metformin, aciclovir, ganciclovir) καθώς από τη συγχωρήγηση μπορεί να αυξηθεί η έκθεση σ αυτά τα υποστρώματα.

Ο μεταβολίτης NW-1153 είναι υπόστρωμα για το OAT3 σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις. Φαρμακευτικά προϊόντα που είναι αναστολείς του OAT3 και που δίδονται ταυτόχρονα με σαφιναμίδα ενδέχεται να μειώσουν την κάθαρση του NW-1153, δηλ. και έτσι ενδέχεται να αυξήσουν τη συστηματική του έκθεση. Η συστηματική έκθεση του NW-1153 είναι χαμηλή (1/10 της μητρικής σαφιναμίδης). Αυτή η πιθανή αύξηση κατά πάσα πιθανότητα δεν έχει κλινική σημασία καθώς το NW-1153, το πρώτο προϊόν της μεταβολικής οδού, μετατρέπεται περαιτέρω σε δευτερεύοντες και τριτεύοντες μεταβολίτες.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

### Γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης

Η σαφιναμίδη δεν θα πρέπει να χορηγείται σε γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης εκτός εάν εφαρμόζονται επαρκή μέτρα αντισύλληψης.

### Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση σαφιναμίδης σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Το Xadago δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς και σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς την χρήση αντισύλληψης.

### Θηλασμός

Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση της σαφιναμίδης στο γάλα (για λεπτομέρειες βλ. παράγραφο 5.3).

Ο κίνδυνος στα θηλάζοντα βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Το Xadago δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την διάρκεια του θηλασμού.

### Γονιμότητα

Μελέτες σε ζώα δείχνουν ότι η θεραπεία με σαφιναμίδη σχετίζεται με ανεπιθύμητες αντιδράσεις στην αναπαραγωγική ικανότητα των θηλυκών επίμυων και στην ποιότητα του σπέρματος των αρσενικών επίμυων. Η γονιμότητα των αρσενικών επίμυων δεν επηρεάζεται (βλ. παράγραφο 5.3).

## **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σαφιναμίδη ενδέχεται να επέλθει υπνηλία και ζάλη, επομένως θα πρέπει να εφιστάται η προσοχή στους ασθενείς σχετικά με τη χρήση επικίνδυνων μηχανημάτων, συμπεριλαμβανομένων αυτοκινήτων, έως ότου να είναι εύλογα σίγουροι ότι η σαφιναμίδη δεν τους επηρεάζει αρνητικά.

## **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

### Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Η δυσκινησία ήταν η πλέον συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρθηκε σε ασθενείς που λάμβαναν σαφιναμίδη, όταν χρησιμοποιούταν σε συνδυασμό με L dopa μόνη της ή σε συνδυασμό με άλλες θεραπείες για την PD.

Σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις είναι γνωστό ότι επέρχονται με τη ταυτόχρονη χρήση των SSRIs, των SNRIs, των τρικυκλικών/τετρακυκλικών αντικαταθλιπτικών και των αναστολέων MAO, όπως είναι οι εξής: υπερτασική κρίση (αρτηριακή υπέρταση, κατάρρευση), νευροληπτικό κακόηθες σύνδρομο (σύγχυση, εφίδρωση, μυϊκή ακαμψία, υπερθερμία, αύξηση κινάσης κρεατινίνης), σύνδρομο σεροτονίνης (σύγχυση, υπέρταση, μυϊκή δυσκαμψία, παραισθήσεις) και υπόταση. Με τους αναστολείς MAO έχουν υπάρξει αναφορές φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων με την ταυτόχρονη χρήση συμπαθητικομιμητικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Διαταραχές ελέγχου παρορμήσεων, παθολογικό παίγνιο, αυξημένη λίμπιντο, υπερσεξουαλικότητα, ψυχαναγκαστικές δαπάνες ή αγορές, υπερβολική κατανάλωση τροφής ή ψυχαναγκαστική κατανάλωση τροφής μπορεί να επέλθουν σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αγωνιστές ντοπαμίνης ή/και άλλες ντοπαμινεργικές θεραπείες.

### Πίνακας ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Ο παρακάτω πίνακας περιλαμβάνει όλες τις ανεπιθύμητες ενέργειες σε κλινικές δοκιμές όπου ανεπιθύμητες ενέργειες θεωρούνταν σχετικές.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται σύμφωνα με τη συχνότητά τους με χρήση των ακόλουθων συμβάσεων: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ) συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις			Λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος	Βρογχοπνευμονία, δοθειήνας, ρινοφαρυγγίτιδα, πυοδερμία, ρινίτιδα, λοίμωξη οδόντων, ιική λοίμωξη
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα(περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)			Βασικοκυτταρικό καρκίνωμα	Ακροχορδώνας, μελανοκυτταρικός σπίλος, σμηγματορροϊκή κεράτωση, καρκίνωμα του δέρματος
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			Αναιμία, λευκοπενία, ανωμαλία ερυθρών αιμοσφαιρίων	Ηωσινοφιλία, λεμφοπενία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης			Μειωμένη όρεξη, υπερτριγλυκεριδαιμία, αυξημένη όρεξη, υπερχοληστερολαιμία, υπεργλυκαιμία,	Καχεξία, υπερκαλιαιμία
Ψυχιατρικές διαταραχές		Αϋπνία	Παραισθήσεις, κατάθλιψη, ανώμαλα όνειρα, άγχος, συγχυτική κατάσταση, συναισθηματική αστάθεια, αυξημένη λίμπιντο, ψυχωτική διαταραχή, ανησυχία, διαταραχή του ύπνου	Καταναγκασμός, παραλήρημα, αποπροσανατολισμός, ψευδαίσθηση, παρορμητική συμπεριφορά, απώλεια της λίμπιντο, έμμονες ιδέες, παράνοια, πρόωρη εκσπερμάτιση, κοινωνική φοβία, ναρκοληψία αυτοκτονικός ιδεασμός

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Δυσκινησία υπνηλία, ζάλη, κεφαλαλγία, νόσος του Πάρκινσον	Παραισθησία, διαταραχή της ισορροπίας, υπαισθησία, δυστονία, δυσφορία της κεφαλής, δυσαρθρία, συγκοπή, γνωστική διαταραχή	Μη φυσιολογικός συντονισμός, διαταραχή στην προσοχή, δυσγευσία, ελάττωση αντανάκλαστικών, αντανάκλαστικός πόνος, Σύνδρομο Ανήσυχων Ποδιών, νάρκωση
Οφθαλμικές διαταραχές		Καταρράκτης	Θαμπή όραση, σκότωμα, διπλωπία, φωτοφοβία, αμφιβληστροειδούς διαταραχής, επιπεφυκίτιδα, γλαύκωμα	Αμβλυωπία, χρωματοψία, διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, ερυθροψία, αιμορραγία του οφθαλμού, πόνος του οφθαλμού, οίδημα βλεφάρου, υπερμετρωπία, κερατίτιδα, δακρύρροια αυξημένη, νυχτερινή τύφλωση, οίδημα της οπτικής θηλής, πρεσβυωπία, στραβισμός
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου			Τίγγος	
Καρδιακές διαταραχές			Αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία, φλεβοκομβική βραδυκαρδία, αρρυθμία	Έμφραγμα του μυοκαρδίου
Αγγειακές διαταραχές		Ορθοστατική υπόταση	Υπέρταση, υπόταση, κίρσοι	Αρτηριακός σπασμός, αρτηριοσκλήρωση, υπερτασική κρίση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου			Βήχας δύσπνοια, καταρροή	Βρογχόσπασμος, δυσφωνία, Στοματοφαρυγγικός πόνος, σπασμός στοματοφάρυγγα
Διαταραχές του γαστρεντερικού		Ναυτία	Δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, έμετος, ξηροστομία, διάρροια, κοιλιακό άλγος, γαστρίτιδα, μετεωρισμός, διάταση της κοιλίας,	Πεπτικό έλκος, τάση για έμετο, Αιμορραγία του ανώτερου γαστρεντερικού



Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες
			υπερέκκριση σιέλου, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, αφθώδης στοματίτιδα	
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων				Υπερχολερυθριναιμία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			Υπεριδρωσία, γενικευμένος κνησμός, αντίδραση από φωτοευαισθησία, ερύθημα	Αλωπεκία, φλύκταινα, δερματίτιδα εξ επαφής, δερματοπάθεια, εκχύμωση, λειχηνοειδής κεράτωση, νυχτερινές επιδρώσεις, Πόνος του δέρματος, διαταραχή μελάγχρωσης, ψωρίαση, σμηγματορροϊκή δερματίτιδα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			Πόνος στην πλάτη, αρθραλγία, μυϊκοί σπασμοί, μυϊκή ακαμψία, πόνος στα άκρα, μυϊκή αδυναμία, αίσθημα βάρους	Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, πόνος στα πλευρά, διόγκωση της άρθρωσης, μυοσκελετικός πόνος, μυαλγία, πόνος στον αυχένα, οστεοαρθρίτιδα, αρθρική κύστη
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			Νυκτουρία, δυσουρία	Επιτακτική ούρηση, πολουρία, πυουρία, δυσκολία στην ούρηση
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού			Στυτική δυσλειτουργία	Καλοήθης υπερπλασία του προστάτη, διαταραχή του μαστού, πόνος στο μαστό
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης			Κόπωση, εξασθένηση, διαταραχή της βάδισης, περιφερικό οίδημα, πόνος, αίσθημα ζέστης	Μείωση της επίδρασης φαρμάκου, δυσανεξία στο φάρμακο, αίσθημα ψύχους, κακουχία, πυρεξία, ξήρωση
Παρακλινικές εξετάσεις			Μειωμένο σωματικό βάρος, αυξημένο σωματικό βάρος, αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση αίματος, αυξημένα τριγλυκερίδια αίματος, αυξημένη γλυκόζη αίματος, αυξημένη ουρία αίματος,	Μειωμένο ασβέστιο αίματος, μειωμένο κάλιο αίματος, μειωμένη χοληστερόλη αίματος, αυξημένη θερμοκρασία σώματος, καρδιακό φύσημα, ανώμαλη καρδιακή δοκιμή κόπωσης, μειωμένος αιματοκρίτης,

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες
			αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος, αυξημένα διττανθρακικά αίματος, αυξημένη κρεατινίνη αίματος, παρατεταμένο διάστημα QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, μη φυσιολογικές εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας, μη φυσιολογική ανάλυση ούρων, αυξημένη αρτηριακή πίεση, μειωμένη αρτηριακή πίεση, μη φυσιολογικές οφθαλμολογικές διαγνωστικές διαδικασίες	μειωμένη αιμοσφαιρίνη, μειωμένο διεθνές κανονικοποιημένο πηλίκο, αυξημένη πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών		Πτώση	Κάταγμα ποδός	Μωλωπισμός, λιπώδης εμβολή, τραυματισμός στο κεφάλι, τραυματισμός στο στόμα, σκελετικός τραυματισμό
Κοινωνικές περιστάσεις				Παίγνιο

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η δυσκινησία εμφανίστηκε νωρίς στη διάρκεια της θεραπείας, κατηγοριοποιήθηκε ως «σοβαρή», οδήγησε στη διακοπή σε πολύ λίγους ασθενείς (περίπου στο 1,5%) και δεν απαιτήθηκε η μείωση της δόσης για κανέναν ασθενή.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284, GR-15562, Χολαργός, Αθήνα

Τηλ.: +30 213 2040380/337

Φαξ: + 30 210 6549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Σε έναν ασθενή όπου υπήρχε υποψία λήψης μεγαλύτερης δόσης από την ημερήσια συνταγογραφημένη δόση των 100 mg για έναν μήνα, αναφέρθηκαν συμπτώματα σύγχυσης, υπνηλίας, απώλειας μνήμης και διεσταλμένης κόρης οφθαλμού. Αυτά τα συμπτώματα επιλύθηκαν με τη διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος, χωρίς επακόλουθα.

Το αναμενόμενο μοτίβο ενεργειών ή συμπτωμάτων που επακολουθεί την εκούσια ή ακούσια υπερδοσολογία με σαφιναμίδη θα ήταν αυτό που σχετίζεται με το φαρμακοδυναμικό του προφίλ: Αναστολή MAO-B με εξαρτώμενη από τη δραστηριότητα αναστολή των διαύλων  $\text{Na}^+$ . Τα συμπτώματα της υπερβολικής αναστολής της MAO-B (αύξηση επιπέδου ντοπαμίνης) μπορεί να περιλαμβάνουν υπέρταση, ορθοστατική υπόταση, παραισθήσεις, διέγερση, ναυτία, έμετο και δυσκινησία.

Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο στη σαφιναμίδη ή κάποια συγκεκριμένη θεραπεία για την υπερδοσολογία της σαφιναμίδης. Εάν η υπερδοσολογία είναι σοβαρή, η θεραπεία με σαφιναμίδη θα πρέπει να διακοπεί και να χορηγηθεί υποστηρικτική θεραπεία όπως ενδείκνυται κλινικώς.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιπαρκινσονικά φάρμακα, αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης-B, κωδικός ATC: N04BD03

#### Μηχανισμός δράσης

Η σαφιναμίδη δρα μέσω τόσο ντοπαμινεργικού όσο και μη ντοπαμινεργικού μηχανισμού δράσης. Η σαφιναμίδη είναι ιδιαίτερα επιλεκτικός αναστολέας της MAO-B που προκαλεί αύξηση των εξωκυττάρων επιπέδων ντοπαμίνης στο ραβδωτό σώμα. Η σαφιναμίδη εξαρτάται από την κατάσταση αναστολής των τασεοελεγχόμενων διαύλων νατρίου ( $\text{Na}^+$ ) και της ρύθμισης της διεγειρόμενης απέκκρισης γλουταμικού οξέος. Δεν έχει ακόμη αποδειχθεί ο βαθμός στον οποίον οι μη ντοπαμινεργικές επιδράσεις συνεισφέρουν στη συνολική επίδραση.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Πληθυσμιακά ΦΚ μοντέλα, τα οποία έχουν αναπτυχθεί από μελέτες με τη νόσο του Πάρκινσον υποδεικνύουν ότι η φαρμακοκινητική και η φαρμακοδυναμική επίδραση της σαφιναμίδης δεν εξαρτιόνταν από την ηλικία, το βάρος, η νεφρική λειτουργία και η έκθεση σε λεβοντόπα, υποδεικνύοντας ότι δεν θα χρειαστούν προσαρμογές δόσης βάσει αυτών των μεταβλητών. Συγκεντρωτικές αναλύσεις δεδομένων ανεπιθύμητων ενεργειών από ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε ασθενείς με νόσο του Πάρκινσον υποδεικνύουν ότι η συγχορήγηση σαφιναμίδης μαζί με μία ευρεία κατηγορία κοινώς χρησιμοποιούμενων φαρμακευτικών προϊόντων σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών (αντιυπερτασικά, βήτα-αναστολείς μείωσης της χοληστερόλης, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φαρμακευτικά προϊόντα, αναστολείς αντλίας πρωτονίων, αντικαταθλιπτικά κ.λπ.) δεν συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι μελέτες δεν ήταν στρωματοποιημένες για συγχωρηγούμενη αγωγή και δεν διενεργήθηκαν τυχαιοποιημένες μελέτες αλληλεπίδρασης για αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα

##### *Μελέτες σε ασθενείς με μέσου έως προχωρημένου σταδίου PD*

Η αποτελεσματικότητα της σαφιναμίδης ως επιπρόσθετη θεραπεία σε ασθενείς με PD μέσου έως προχωρημένου σταδίου (LSDP) με κινητικές διακυμάνσεις, που επί του παρόντος λαμβάνουν L-ντόπα μόνη ή με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για την PD, αξιολογήθηκε σε δύο διπλά τυφλές, ελεγχόμενες από εικονικό φάρμακο μελέτες: Μελέτη SETTLE (Μελέτη 27919, 50-100 mg/ημέρα, 24 εβδομάδες) και Μελέτη 016/018 (50 και 100 mg/ημέρα, διάρκειας 2 ετών, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη από εικονικό φάρμακο μελέτη).

Η πρωτεύουσα παράμετρος αποτελεσματικότητας ήταν η μεταβολή από την αρχική τιμή στο τελικό σημείο «χρόνος ON χωρίς προβληματική δυσκινησία».

Οι δευτερεύουσες παράμετροι αποτελεσματικότητας περιελάμβαναν χρόνο OFF, UPDRS II και III (Ενοποιημένη Κλίμακα Βαθμολογίας Νόσου του Parkinson – τμήματα II και III) και CGI-C (Κλινική Συνολική Εντύπωση Μεταβολής).

Τόσο η μελέτη SETTLE όσο και οι μελέτες 016/018 κατέδειξαν σημαντική ανωτερότητα της σαφιναμίδης, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, στις δόσεις-στόχους των 50 και 100 mg/ημέρα για την πρωτεύουσα και για επιλεγμένες δευτερεύουσες μεταβλητές αποτελεσματικότητας, όπως συνοψίζεται στον παρακάτω πίνακα. Η επίδραση στον Χρόνο ON διατηρήθηκε και στο τέλος της περιόδου διπλά τυφλής θεραπείας 24 μηνών για αμφότερες τις δόσεις σαφιναμίδης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Μελέτη	016 (24 εβδομάδες)			016/018 (2 έτη)			27919 (SETTLE) (24 εβδομάδες)	
Δόση (mg/ημέρα) (α)	Εικονικό φάρμακο	Σαφιναμίδη		Εικονικό φάρμακο	Σαφιναμίδη		Εικονικό φάρμακο	Σαφιναμίδη 50-100 (δ)
		50	100		50	100		
Τυχαιοποιημένοι	222	223	224	222	223	224	275	274
Ηλικία (έτη) (β)	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)
Διάρκεια PD (έτη) (β)	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)
<b>Χρόνος ON χωρίς προβληματική δυσκινησία (ώρες) (γ)</b>								
Αρχική (β)	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)
Μεταβολή 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 έναντι εικονικού φαρμάκου		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]
Τιμή p		0,0054	0,0002		0,0110	0,0028		<0,0001
<b>OFF time (ώρες) (γ)</b>								
Αρχική (β)	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)
Μεταβολή 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 έναντι εικονικού φαρμάκου		-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]
Τιμή p		0,0002	<0,0001		0,0028	0,0003		<0,0001
<b>UPDRS III (γ)</b>								
Αρχική (β)	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)
Μεταβολή 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 έναντι εικονικού φαρμάκου		-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]
Τιμή p		0,0207	0,0010		0,0939	0,0047		0,0514
<b>UPDRS II (γ)</b>								
Αρχική (β)	12,2 (5,9)	11,8	12,1	12,2 (5,9)	11,8	12,1	10,4 (6,3)	10,0 (5,6)

Μελέτη	016 (24 εβδομάδες)			016/018 (2 έτη)			27919 (SETTLE) (24 εβδομάδες)	
Δόση (mg/ημέρα) (α)	Εικονικό φάρμακο	Σαφιναμίδη		Εικονικό φάρμακο	Σαφιναμίδη		Εικονικό φάρμακο	Σαφιναμίδη 50-100 (δ)
		50	100		50	100		
		(5,7)	(5,9)		(5,7)	(5,9)		
Μεταβολή 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 έναντι εικονικού φαρμάκου		-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]
Τιμή p		0,0367	0,0007		0,067 6	0,0010		0,0564
<b>Αναλύσεις ανταπόκρισης (post-hoc) (ε n (%))</b>								
Αύξηση ON χρόνου ≥60 λεπτά	93 (43,9)	119 (54,8)	121 (56,0)	100 (47,2)	125 (57,6)	117 (54,2)	116 (42,5)	152 (56,3)
Τιμή p		0,0233	0,0122		0,030 8	0,1481		0,0013
≥60 λ. αύξηση ON χρόνου και μείωση OFF χρόνου και βελτίωση ≥30% στο 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)
Τιμή p		0,0216						
CGI-C: ασθενείς με μεγάλη/πολύ μεγάλη βελτίωση	42 (19,8)	72 (33,2)	78 (36,1)	46 (21,7)	62 (28,6)	64 (29,6)	26 (9,5)	66 (24,4)
Τιμή p (ε)		0,0017	0,0002		0,096 2	0,0575		<0,0001
(α) Ημερήσια δόση-στόχος, (β) Μέση (SD), (γ) Πληθυσμός ανάλυσης mITT, το μοντέλο MMRM για μεταβολή από αρχική Τιμή σε τελικό σημείο περιλαμβάνει τη θεραπεία, περιοχή και επίσκεψη ως σταθερές επιδράσεις και την αρχική τιμή ως συμμεταβλητή διακύμανσης, (δ) δόση-στόχος 100 mg/ημέρα, (ε) πληθυσμός ανάλυσης (mITT): τα δεδομένα παρουσιάζονται ως ο αριθμός (ποσοστό) των ασθενών σε κάθε ομάδα που πληροί τον ορισμό των ασθενών με ανταπόκριση (στ) δοκιμή χ <sup>2</sup> (chi square) της αναλογίας πιθανοτήτων για τις ομάδες θεραπείας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο με χρήση μοντέλου λογιστικής παλινδρόμησης, με σταθερές επιδράσεις για θεραπεία και χώρα. SE τυπικό σφάλμα, SD τυπική απόκλιση, LSM μέσος ελαχίστων τετραγώνων, LS Diff. Διαφορά ελαχίστων τετραγώνων έναντι εικονικού φαρμάκου Πληθυσμός mITT: Μελέτη 016/018 - Εικονικό φάρμακο (n = 212), σαφιναμίδη 50 mg/ημέρα (n = 217) και 100 mg/ημέρα (n = 216), και μελέτη SETTLE - Εικονικό φάρμακο (n = 270), σαφιναμίδη 50-100 mg/ημέρα (n = 273)								

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι φαρμακοδυναμικές επιδράσεις της σαφιναμίδης δεν έχουν αξιολογηθεί σε παιδιά και εφήβους.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### Απορρόφηση

Η απορρόφηση της σαφιναμίδης είναι ταχεία έπειτα από μονήρη και πολλαπλή από του στόματος δόση, φτάνοντας στο T<sub>max</sub> σε χρονικό εύρος 1,8-2,8 ώρες μετά τη δόση σε νηστεία. Η απόλυτη

βιοδιαθεσιμότητα είναι υψηλή (95%), γεγονός που καταδεικνύει ότι η σαφιναμίδα απορροφάται σχεδόν απολύτως μετά την από του στόματος χορήγηση και ο μεταβολισμός πρώτης διόδου είναι αμελητέος. Η υψηλή απορρόφηση κατατάσσει τη σαφιναμίδα ως εξαιρετικά διαπερατή ουσία.

### Κατανομή

Ο όγκος κατανομής ( $V_{ss}$ ) είναι περίπου 165 L που είναι 2,5 φορές ο σωματικός όγκος, γεγονός που καταδεικνύει την εκτεταμένη εξωαγγειακή κατανομή της σαφιναμίδης. Η ολική κάθαρση καθορίστηκε ως 4,6 L/h, που κατατάσσει τη σαφιναμίδα ως ουσία χαμηλής κάθαρσης.

Η δέσμευση της σαφιναμίδης στην πρωτεΐνη του πλάσματος είναι της τάξης του 88-90%.

### Βιομετασχηματισμός

Στους ανθρώπους, η σαφιναμίδα αποβάλλεται σχεδόν αποκλειστικά μέσω μεταβολισμού (η απέκκριση στα ούρα της αμετάβλητης σαφιναμίδης ήταν <10%) με κύρια μεσολάβηση μέσω των αμιδασών υψηλής ικανότητας, που δεν έχουν ακόμα χαρακτηριστεί. Πειράματα *in vitro* κατέδειξαν ότι η αναστολή των αμιδασών στα ανθρώπινα ηπατικά κύτταρα οδήγησε σε πλήρη καταστολή του σχηματισμού του NW-1153. Η αμιδάση που υπάρχει στο αίμα, στο πλάσμα, στον ορό, στο προσομοιωμένο γαστρικό υγρό και στο προσομοιωμένο εντερικό υγρό καθώς και οι ανθρώπινες καρβοξυλεστεράσες hCE-1 και hCE-2 δεν ευθύνονται για τον βιομετασχηματισμό της σαφιναμίδης σε NW-1153. Η αμιδάση FAAH ήταν ικανή να δράσει καταλυτικά για τον σχηματισμό του NW-1153 σε χαμηλά ποσοστά μόνον. Συνεπώς, είναι πιθανό να εμπλέκονται και άλλες αμιδάσες στον μετασχηματισμό σε NW-1153. Ο μεταβολισμός της σαφιναμίδης δεν εξαρτάται από τα ένζυμα που βασίζονται στο κυτόχρωμα P450 (CYP).

Η διευκρίνιση της δομής των μεταβολιτών απεκάλυψε τρεις μεταβολικές οδούς της σαφιναμίδης. Η κύρια οδός περιλαμβάνει την υδρολυτική οξείδωση της χαρακτηριστικής ομάδας αμιδίου που οδηγεί στον πρωτογενή μεταβολίτη «σαφιναμιδικό οξύ» (NW-1153). Μία άλλη οδός περιλαμβάνει οξειδωτική αποκοπή του έτερου δεσμού που σχηματίζει «Ο-αποβενζυλιωμένη σαφιναμίδα» (NW-1199). Τέλος, το «N-απαλκυλιωμένο οξύ» (NW-1689) σχηματίζεται από οξειδωτική αποκοπή του αμινικού δεσμού είτε της σαφιναμίδης (ελάσσων) είτε του πρωτογενούς μεταβολίτη σαφιναμιδικού οξέος (NW-1153) (μείζων). Το «N-απαλκυλιωμένο οξύ» (NW-1689) υπόκειται σε σύζευξη με γλυκουρονικό οξύ παράγοντας ακυλογλυκουρονίδιο. Κανένας από αυτούς τους μεταβολίτες δεν είναι φαρμακολογικά ενεργός.

Η σαφιναμίδα δεν φαίνεται να επάγει ή να αναστέλλει σημαντικά τα ένζυμα σε κλινικά σχετικές συστηματικές συγκεντρώσεις. Μελέτες *in vitro* μεταβολισμού έχουν καταδείξει ότι δεν υπάρχει σημαντική επαγωγή ή αναστολή των κυτοχρωμάτων P450, CYP2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 και 3A3/5 σε συγκεντρώσεις που θεωρούνται σχετικές ( $C_{max}$  ελεύθερης σαφιναμίδης 0,4μM στα 100 mg/ημέρα) σε ανθρώπους. Μελέτες αλληλεπίδρασης μεταξύ φαρμάκων που διενεργήθηκαν σε κετοκοναζόλη, L-dopa και υποστρώματα CYP1A2 και CYP3A4 (καφεΐνη και μιδαζολάμη), δεν ανίχνευσαν κλινικά σημαντικές επιδράσεις στο φαρμακοκινητικό προφίλ της σαφιναμίδης ή της L-dopa, της καφεΐνης και της μιδαζολάμης.

Μία μελέτη ισορροπίας μάζας κατέδειξε ότι η AUC πλάσματος  $0-24h$  της αμετάβλητης  $^{14}C$ -σαφιναμίδης αντιπροσώπευε περίπου το 30% της συνολικής AUC $_{0-24h}$  ραδιενέργειας, γεγονός που καταδεικνύει εκτεταμένο μεταβολισμό.

### Μεταφορείς

Προκαταρκτικές μελέτες *in vitro* έχουν καταδείξει ότι η σαφιναμίδα δεν αποτελεί υπόστρωμα για τους μεταφορείς P-gp, BCRP, OAT1B1, OAT1B3, OATP1A2 ή OAT2P1. Ο μεταβολίτης NW-1153 δεν είναι υπόστρωμα για το OCT2 ή το OAT1, αλλά είναι υπόστρωμα για το OAT3. Αυτή η αλληλεπίδραση έχει τη δυνατότητα μείωσης της κάθαρσης του NW-1153 και αύξηση της έκθεσής του. Ωστόσο η συστηματική έκθεση του NW-1153 είναι χαμηλή (1/10 της μητρικής σαφιναμίδης) και καθώς

μεταβολίζεται σε δευτερογενείς και τριτογενείς μεταβολίτες, δεν είναι πιθανόν να έχει κλινική σημασία.

Η σαφιναμίδη παροδικά αναστέλλει την BCRP στο λεπτό έντερο (βλ. παράγραφο 4.5). Σε συγκεντρώσεις της τάξης των 50μM, η σαφιναμίδη ανέστειλε το OATP1A2 και το OATP2P1. Οι σχετικές συγκεντρώσεις στο πλάσμα είναι σημαντικά χαμηλότερες, συνεπώς μία κλινικά σχετική αλληλεπίδραση με συγχορηγούμενα υποστρώματα αυτών των μεταφορέων δεν είναι πιθανή. Το NW-1153 δεν είναι αναστολέας του OCT2, MATE1 ή του MATE2-K έως και συγκεντρώσεις της τάξης των 5μM.

#### Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η φαρμακοκινητική της σαφιναμίδης είναι γραμμική έπειτα από μονήρη και επαναλαμβανόμενες δόσεις. Δεν παρατηρήθηκε εξάρτηση από τον χρόνο.

#### Αποβολή

Η σαφιναμίδη υπόκειται σε σχεδόν πλήρη μεταβολική μετατροπή (<10% της χορηγούμενης δόσης βρέθηκε αμετάβλητη στα ούρα). Η σχετιζόμενη με την ουσία ραδιενέργεια απεκκρίθηκε κατά μεγάλο ποσοστό στα ούρα (76%) και σε μικρότερο βαθμό μόνον στα κόπρανα (1,5%) έπειτα από 192 ώρες. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής για την ολική ραδιενέργεια ήταν περίπου 80 ώρες.

Ο χρόνος ημίσειας ζωής της σαφιναμίδης ήταν 20-30 ώρες. Η σταθερή κατάσταση επετεύχθη σε μία εβδομάδα.

#### Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια

Η έκθεση στη σαφιναμίδη των ασθενών με ήπια ηπατική νόσο αυξήθηκε οριακά (30% στην AUC), ενώ στους ασθενείς με μέτρια ηπατική ανεπάρκεια η έκθεση αυξήθηκε κατά περίπου 80% (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Η μέτρια έως σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια δεν μετέβαλε την έκθεση στη σαφιναμίδη σε σύγκριση με τους υγιείς συμμετέχοντες (βλ. παράγραφο 4.2).

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Εκφυλισμός αμφιβληστροειδούς παρατηρήθηκε σε τρωκτικά έπειτα από επαναλαμβανόμενη χορήγηση δόσης σαφιναμίδης που είχε ως αποτέλεσμα συστηματική έκθεση χαμηλότερη από την αναμενόμενη έκθεση σε ασθενείς που λαμβάνουν τη μέγιστη θεραπευτική δόση. Δεν παρατηρήθηκε εκφυλισμός αμφιβληστροειδούς σε πιθήκους παρά την υψηλότερη συστηματική έκθεση από ό,τι στα τρωκτικά ή σε ασθενείς στη μέγιστη ανθρώπινη δόση.

Μακροπρόθεσμες μελέτες σε ζώα έχουν καταδείξει σπασμούς (1,6 έως 12,8 φορές άνω της ανθρώπινης κλινικής έκθεσης, βάσει AUC πλάσματος). Εμφανίστηκαν ηπατική υπερτροφία και λιπώδεις μεταβολές στο ήπαρ μόνο τρωκτικών σε εκθέσεις παρόμοιες με την ανθρώπινη. Φωσφολιπίδωση παρατηρήθηκε κυρίως στους πνεύμονες τρωκτικών (σε εκθέσεις παρόμοιες με την ανθρώπινη) και πιθήκων (σε έκθεση μεγαλύτερη της ανθρώπινης κατά 12).

Η σαφιναμίδη δεν έδειξε δυνατότητα γονοτοξικότητας σε *in vivo* και σε αρκετά *in vitro* συστήματα με χρήση βακτηρίων ή κυττάρων θηλαστικών.

Τα αποτελέσματα που λαμβάνονται από μελέτες καρκινογένεσης σε ποντικούς και επίμυες δεν παρήγαγαν ενδείξεις ογκογόνου δυνατότητας σχετιζόμενης με τη σαφιναμίδη σε συστηματικές εκθέσεις έως και 2,3 ως 4,0 φορές, αντίστοιχα, της αναμενόμενης συστηματικής έκθεσης σε ασθενείς που ελάμβαναν τη μέγιστη θεραπευτική δόση.

Μελέτες γονιμότητας σε θήλεις επίμυες κατέδειξαν μειωμένο αριθμό εμφυτεύσεων και ωχρού σωματίου σε εκθέσεις 3 φορές ανώτερες της αναμενόμενης ανθρώπινης έκθεσης. Οι άρρενες επίμυες εμφάνισαν ελάχιστα ανώμαλη μορφολογία και μείωση στην ταχύτητα σπερματικών κυττάρων σε εκθέσεις άνω των 2,8 φορές της αναμενόμενης ανθρώπινης έκθεσης. Η γονιμότητα των αρσενικών επίμυων δεν επηρεάστηκε.

Σε μελέτες εμβρυακής ανάπτυξης σε επίμυες και κονίκλους παρατηρήθηκαν διαπλαστικές διαμαρτίες σε εκθέσεις σαφιναμίδης 2 και 3 φορές ανώτερες της ανθρώπινης κλινικής έκθεσης, αντιστοίχως. Ο συνδυασμός σαφιναμίδης με λεβοντόπα/καρμπιντόπα είχε ως αποτέλεσμα προσθετική επίδραση στις μελέτες εμβρυακής ανάπτυξης με υψηλότερη επίπτωση εμβρυακών σκελετικών ανωμαλιών από ό,τι εμφανιζόταν σε κάθε θεραπεία χωριστά.

Σε προ- και μετα-γεννητική μελέτη ανάπτυξης σε επίμυες, η θνησιμότητα των νεογνών, η απουσία γάλακτος στον στόμαχο και η νεογνική ηπατοτοξικότητα παρατηρήθηκαν σε επίπεδα δόσης παρόμοια με αυτά της αναμενόμενης κλινικής έκθεσης. Οι τοξικές επιδράσεις στο ήπαρ και τα συνοδά συμπτώματα ως κίτρινη/πορτοκαλί απόχρωση στο δέρμα και στο κρανίο, σε μικρά ζώα που είχαν εκτεθεί στη σαφιναμίδη στη διάρκεια του θηλασμού επάγονται κυρίως μέσω της έκθεσης in utero, ενώ η έκθεση μέσω μητρικού γάλακτος είχε ελάχιστη επίδραση.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας δισκίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη  
Κροσποβιδόνη τύπου Α  
Στεατικό μαγνήσιο  
Διοξείδιο του πυριτίου, κolloειδές άνυδρο

#### Επικάλυψη με υμένιο

Υπρομελλόζη  
Μακρογόλη (6000)  
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)  
Ερυθρό οξειδίου του σιδήρου (E172)  
Πυριτικό αργλιοκάλιο (E555)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

4 χρόνια

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Συσκευασίες κυψέλης (blister) PVC/PVDC/Αλουμινίου των 14, 28, 30, 90 και 100 δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.



## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Xadago 50 mg δισκία καλυμμένα με υμένιο

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 δισκία καλυμμένα με υμένιο

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. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 24 Φεβρουαρίου 2015  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 19 Σεπτεμβρίου 2019

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

11 Οκτωβρίου 2021

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>