

**ALLEGATO I**  
**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xadago 50 mg compresse rivestite con film  
Xadago 100 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Xadago 50 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene safinamide metansolfonato equivalente a 50 mg di safinamide.

### Xadago 100 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene safinamide metansolfonato equivalente a 100 mg di safinamide.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa)

### Xadago 50 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film di 7 mm di diametro, rotonda, biconcava, di colore da arancio a rame, con lucentezza metallica, con impresso su un lato la dose "50".

### Xadago 100 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film di 9 mm di diametro, rotonda, biconcava, di colore da arancio a rame, con lucentezza metallica, con impresso su un lato la dose "100".

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Xadago è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da malattia di Parkinson idiopatica come terapia aggiuntiva a una dose stabile di levodopa (L-dopa) in monoterapia o in associazione ad altri medicinali per la malattia di Parkinson in pazienti fluttuanti in fase da intermedia ad avanzata.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

Il trattamento con Xadago deve essere iniziato a una dose di 50 mg al giorno. Tale dose giornaliera può essere aumentata a 100 mg/die in base alle esigenze cliniche individuali.

Se una dose viene saltata, la dose successiva deve essere assunta all'orario abituale il giorno successivo.

## *Anziani*

Non sono necessarie modifiche della dose nei pazienti anziani.

L'esperienza sull'uso di safinamide in pazienti di età superiore ai 75 anni è limitata.

## *Compromissione epatica*

L'uso di Xadago in pazienti con severa compromissione epatica è controindicato (vedere paragrafo 4.3). Non sono necessari aggiustamenti della dose in pazienti con compromissione epatica lieve. Nei pazienti con compromissione epatica moderata si raccomanda la dose inferiore di 50 mg/die. Se i pazienti peggiorano da compromissione epatica moderata a severa, l'assunzione di Xadago deve essere interrotta (vedere paragrafo 4.4).

## *Compromissione renale*

Non sono necessarie modifiche della dose per i pazienti con compromissione renale.

## *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di safinamide nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

## Modo di somministrazione

Per uso orale.

Xadago deve essere assunto con dell'acqua.

Xadago può essere assunto sia a digiuno che a stomaco pieno.

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Trattamento concomitante con altri inibitori delle monoaminossidasi (MAO) (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Trattamento concomitante con petidina (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Uso in pazienti con severa compromissione epatica (vedere paragrafo 4.2).

Uso in pazienti con albinismo, degenerazione retinica, uveite, retinopatia ereditaria o severa retinopatia diabetica progressiva (vedere paragrafi 4.4 e 5.3).

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

### Avvertenza generale

In generale, Xadago può essere utilizzato con inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (*selective serotonin re-uptake inhibitor*, SSRI) alla minima dose efficace, prestando attenzione a sintomi serotoninergici. In particolare, deve essere evitato l'uso concomitante di Xadago e fluoxetina o fluvoxamina oppure, qualora il trattamento concomitante fosse necessario, questi medicinali devono essere usati a dosi basse (vedere paragrafo 4.5). Deve essere valutato un periodo di washout corrispondente a 5 emivite del SSRI usato precedentemente prima di iniziare il trattamento con Xadago.

Devono trascorrere almeno 7 giorni tra l'interruzione dell'assunzione di Xadago e l'inizio del trattamento con inibitori delle MAO o petidina (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Quando safinamide è somministrato in combinazione con prodotti che sono substrati della proteina di resistenza del cancro della mammella (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP), fare riferimento al Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) per quel particolare medicinale.

### Compromissione epatica

Si deve prestare cautela quando si inizia il trattamento con Xadago in pazienti con compromissione epatica moderata. Se i pazienti peggiorano da compromissione epatica moderata a severa, l'assunzione di Xadago deve essere interrotta (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2).

### Possibilità di degenerazione retinica in pazienti con presenza/anamnesi di malattia retinica

Xadago non deve essere somministrato a pazienti con anamnesi oftalmologica tale da porli a maggior rischio di possibili effetti retinici (es. pazienti albinici, anamnesi familiare di malattia retinica ereditaria, retinite pigmentosa, qualsiasi retinopatia attiva o uveite) vedere paragrafi 4.3 e 5.3.

### Disturbi del controllo degli impulsi (*Impulse Control Disorders*, ICD)

In pazienti trattati con agonisti dopaminergici e/o terapie dopaminergiche possono verificarsi disturbi del controllo degli impulsi. Si sono avute segnalazioni di ICD anche con altri inibitori delle MAO. Il trattamento con safinamide non è stato associato ad alcun aumento dell'insorgenza di ICD.

Pazienti e assistenti dei pazienti devono essere informati dei sintomi comportamentali di ICD osservati nei pazienti trattati con inibitori delle MAO, compresi casi di compulsioni, pensieri ossessivi, gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, comportamento impulsivo e sindrome da acquisto compulsivo.

### Effetti indesiderati dopaminergici

Safinamide, usato in aggiunta alla levodopa, può potenziare gli effetti indesiderati della levodopa esacerbando la discinesia preesistente e rendendo necessaria una diminuzione della levodopa. Questo effetto non è stato osservato quando safinamide è stato usato in aggiunta ad agonisti della dopamina in pazienti con malattia di Parkinson in fase iniziale.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

### Interazioni farmacodinamiche *in vivo* e *in vitro*

#### *Inibitori delle MAO e petidina*

Xadago non deve essere somministrato in concomitanza ad altri inibitori delle MAO (compresi moclobemide), perché può esistere il rischio di inibizione non selettiva delle MAO che potrebbe provocare una crisi ipertensiva (vedere paragrafo 4.3).

Reazioni avverse gravi sono state segnalate con l'uso concomitante di petidina e inibitori delle MAO. Poiché si potrebbe trattare di un effetto di classe, la somministrazione concomitante di Xadago e petidina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Si sono avute segnalazioni di interazioni tra medicinali con l'uso concomitante di inibitori delle MAO e medicinali simpaticomimetici. Data l'attività inibitoria sulle MAO di safinamide, la somministrazione concomitante di Xadago e simpaticomimetici, come quelli presenti in decongestionanti nasali e orali o medicinali per il raffreddore contenenti efedrina o pseudoefedrina, richiede cautela (vedere paragrafo 4.4).

#### *Destrometorfano*

Si sono avute segnalazioni di interazioni tra medicinali con l'uso concomitante di destrometorfano e inibitori non selettivi delle MAO. Data l'attività inibitoria sulle MAO di safinamide, la somministrazione concomitante di Xadago e destrometorfano non è raccomandata oppure si deve usare cautela, qualora il trattamento concomitante sia necessario (vedere paragrafo 4.4).

## Antidepressivi

L'uso concomitante di Xadago e fluoxetina o fluvoxamina deve essere evitato (vedere paragrafo 4.4). Questa precauzione si basa sulle reazioni avverse gravi (es. sindrome serotoninergica), sebbene rare, osservate in caso di uso di SSRI e destrometorfano con inibitori delle MAO. Se necessario, l'uso concomitante di questi medicinali deve avvenire alla minima dose efficace. Prima di iniziare il trattamento con Xadago deve essere valutato un periodo di washout corrispondente a 5 emivite del SSRI usato in precedenza.

Sono state riferite reazioni avverse gravi con l'uso concomitante di inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), inibitori della ricaptazione della serotonina e della norepinefrina (*serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI), antidepressivi triciclici/tetraciclici ed inibitori delle MAO (vedere paragrafo 4.4). Data l'attività inibitoria selettiva e reversibile sulle MAO-B di safinamide, la somministrazione di antidepressivi è possibile, purché usati alle minime dosi necessarie.

## Interazione tiramina/safinamide

I risultati di uno studio in cui la somministrazione era endovenosa e due studi nei quali la somministrazione era orale a breve termine di stimolazione con tiramina, uniti ai risultati del monitoraggio a domicilio della pressione arteriosa dopo i pasti durante l'assunzione cronica in due sperimentazioni terapeutiche su pazienti con malattia di Parkinson, non hanno rilevato alcun aumento clinicamente importante della pressione arteriosa. Tre studi terapeutici condotti su pazienti con malattia di Parkinson senza restrizioni per la tiramina, non hanno anch'essi rilevato alcuna evidenza di potenziamento della tiramina. Xadago può pertanto essere usato in sicurezza senza alcuna restrizione alimentare per la tiramina.

## Interazioni farmacocinetiche *in vivo* e *in vitro*

Non sono stati osservati effetti sulla clearance di safinamide in pazienti con malattia di Parkinson trattati con safinamide come terapia aggiuntiva a L-dopa e/o DA-agonisti cronici, inoltre il trattamento con safinamide non ha modificato il profilo farmacocinetico della L-dopa somministrata in concomitanza.

Uno studio *in vivo* delle interazioni tra farmaci condotto con ketoconazolo non ha indicato alcun effetto clinicamente rilevante sui livelli di safinamide. Studi nell'uomo per valutare le interazioni di safinamide con substrati di CYP1A2 e CYP3A4 (caffaina e midazolam) non hanno evidenziato alcun effetto clinicamente significativo sul profilo farmacocinetico di safinamide. Questi risultati sono in linea con quelli dei test *in vitro*, nei quali non è stata osservata alcuna induzione o inibizione significativa del CYP e che hanno indicato che gli enzimi del CYP svolgono un ruolo marginale nella biotrasformazione di safinamide (vedere paragrafo 5.2).

Safinamide può inibire temporaneamente *in vitro* la BCRP. In studi d'interazione farmaco-farmaco nell'uomo, è stata osservata una debole interazione con rosuvastatina (aumento dell'AUC tra 1,25 e 2,00 volte), ma non è stata riscontrata alcuna interazione significativa con diclofenac. Si raccomanda di monitorare i pazienti quando safinamide viene assunta con medicinali substrati della BCRP (ad es. rosuvastatina, pitavastatina, pravastatina, ciprofloxacina, metotrexato, topotecano, diclofenac o glyburide) e di fare riferimento ai rispettivi Riassunti delle caratteristiche del prodotto (RCP) per stabilire un eventuale aggiustamento della dose.

Safinamide è eliminato quasi esclusivamente tramite il metabolismo, per la maggior parte da amidasi ad alta capacità, che non sono state ancora caratterizzate. Safinamide viene eliminato principalmente nell'urina. Nei microsomi epatici umani (*Human Liver Microsome*, HLM), la fase di N-dealchilazione sembra essere catalizzata dal CYP3A4, dato che la clearance di safinamide negli HLM è risultata inibita per il 90% dal ketoconazolo. Attualmente non esistono in commercio medicinali che è noto provocano interazioni tra farmaci clinicamente significative attraverso l'inibizione o l'induzione degli enzimi amidasi.

Safinamide inibisce *in vitro* il trasportatore di catione organico 1 OCT1 (organic cation transporter 1) a concentrazioni clinicamente rilevanti nella vena porta. Perciò, è necessaria cautela quando safinamide viene somministrata contestualmente con farmaci substrati dell'OCT1 e che hanno un  $t_{max}$  simile a quello di safinamide (2 ore) (ad es. metformina, aciclovir, ganciclovir) in quanto l'esposizione a questi substrati potrebbe essere conseguentemente aumentata.

Il metabolita NW-1153 è un substrato del trasportatore di anioni organici 3 (*organic anion transporter* 3, OAT3) a concentrazioni clinicamente rilevanti.

I medicinali inibitori dell'OAT3 somministrati in concomitanza a safinamide possono ridurre la clearance di NW-1153 e pertanto possono aumentarne l'esposizione sistemica. L'esposizione sistemica di NW-1153 è bassa (1/10 della safinamide originale). Questo potenziale aumento è con tutta probabilità di nessuna rilevanza clinica, poiché NW-1153, il primo prodotto nella via metabolica, è ulteriormente trasformato a metaboliti secondari e terziari.

### Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Donne in età fertile

Xadago non deve essere usato in donne in età fertile, salvo vengano utilizzate misure contraccettive efficaci.

### Gravidanza

I dati relativi all'uso di safinamide in donne in gravidanza non sono disponibili. Studi sugli animali hanno evidenziato reazioni avverse in seguito a esposizione a safinamide durante la gravidanza o l'allattamento (vedere paragrafo 5.3). Alle donne in età fertile deve essere consigliato di evitare la gravidanza durante la terapia con safinamide. Xadago non deve essere somministrato durante la gravidanza.

### Allattamento

Si prevede che safinamide sia escreto nel latte, poiché sono state osservate reazioni avverse nei cuccioli di ratto esposti tramite il latte materno (vedere paragrafo 5.3). Non si può escludere un rischio per il lattante. Xadago non deve essere somministrato alle donne che allattano con latte materno.

### Fertilità

Studi sugli animali indicano che il trattamento con safinamide è associato a reazioni avverse sulle prestazioni riproduttive femminili nel ratto e sulla qualità dello sperma. La fertilità dei ratti maschio non viene influenzata (vedere paragrafo 5.3).

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Xadago non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. I pazienti devono tuttavia essere avvisati di usare cautela durante l'utilizzo di macchinari pericolosi, compresi veicoli, fino a quando sono ragionevolmente certi che Xadago non abbia effetti negativi.

## 4.8 Effetti indesiderati

### Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza complessivo di Xadago si basa sul programma di sviluppo clinico condotto su oltre 3000 soggetti, oltre 500 dei quali sono stati trattati per più di 2 anni.

È noto che si verificano reazioni avverse gravi con l'uso concomitante di SSRI, SNRI, antidepressivi triciclici/tetraciclici e inibitori delle MAO, quali crisi ipertensive (pressione arteriosa alta, collasso), sindrome neurolettica maligna (confusione, sudorazione, rigidità muscolare, ipertermia, aumento della CPK), sindrome serotoninergica (confusione, ipertensione, rigidità muscolare, allucinazioni) e ipotensione. Con gli inibitori delle MAO si sono avute segnalazioni di interazioni tra farmaci con l'uso concomitante di medicinali simpaticomimetici.

Nei pazienti trattati con agonisti della dopamina e/o altre terapie dopaminergiche possono manifestarsi disturbi del controllo degli impulsi, gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, sindrome da acquisto compulsivo e alimentazione incontrollata.

### Tabella delle reazioni avverse

La tabella seguente include tutte le reazioni avverse osservate nelle sperimentazioni cliniche per le quali gli eventi avversi sono stati ritenuti correlati.

Le reazioni avverse sono classificate in base alla frequenza, secondo la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto rara ( $< 1/10.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Rara
Infezioni ed infestazioni			Infezione delle vie urinarie	Broncopolmonite, foruncolo, nasofaringite, pioderma, rinite, infezione dentale, infezione virale
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)			Carcinoma a cellule basali	Acrochordon, nevi melanocitici, cheratosi seborroica, papilloma cutaneo
Patologie del sistema emolinfopoietico			Anemia, leucopenia, anomalie degli eritrociti	Eosinofilia, linfopenia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Inappetenza, ipertrigliceridemia, aumento dell'appetito, ipercolesterolemia, iperglicemia	Cachessia, iperkaliemia

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Rara</b>
Disturbi psichiatrici		Insomnia	Allucinazioni, depressione, sogni anomali, ansia, stato confusionale, labilità affettiva, aumento della libido, disturbi psicotici, irrequietezza, disturbi del sonno	Compulsioni, delirio, disorientamento, illusione, comportamento impulsivo, perdita della libido, pensieri ossessivi, paranoia, eiaculazione precoce, attacchi di sonno, fobia sociale, ideazione suicidaria
Patologie del sistema nervoso		Discinesia, sonnolenza, capogiri, cefalea, malattia di Parkinson	Parestesia, disturbi dell'equilibrio, ipoestesia, distonia, fastidio alla testa, disartria, sincope, disturbi cognitivi	Coordinazione anomala, disturbo dell'attenzione, disgeusia, iporeflessia, dolore radicolare, sindrome delle gambe senza riposo, sedazione
Patologie dell'occhio		Cataratta	Vista offuscata, scotoma, diplopia, fotofobia, disturbi retinici, congiuntivite, glaucoma	Ambliopia, cromatopsia, retinopatia diabetica, eritropsia, emorragia oculare, dolore oculare, edema palpebrale, ipermetropia, cheratite, aumento della lacrimazione, cecità notturna, papilledema, presbiopia, strabismo
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Vertigini	
Patologie cardiache			Palpitazioni, tachicardia, bradicardia sinusale, aritmia	Infarto miocardico
Patologie vascolari		Ipotensione ortostatica	Iperensione, ipotensione, vene varicose	Spasmi arteriosi, arteriosclerosi, crisi ipertensiva
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Tosse, dispnea, rinorea	Broncospasmo, disfonia, dolore orofaringeo, spasmo orofaringeo
Patologie gastrointestinali		Nausea	Stipsi, dispepsia, vomito, bocca secca, diarrea,	Ulcera peptica, conati di vomito, emorragia del tratto gastrointestinale superiore



Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Rara
			dolore addominale, gastrite, flatulenza, distensione addominale, ipersecrezione salivare, malattia da reflusso gastroesofageo, stomatite aftosa	
Patologie epatobiliari				Iperbilirubinemia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Iperidrosi, prurito generalizzato, reazioni di fotosensibilità, eritema	Alopecia, vesciche, dermatite da contatto, dermatosi, ecchimosi, cheratosi lichenoidale, sudorazione notturna, dolore cutaneo, disturbo della pigmentazione, psoriasi, dermatite seborroica
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Mal di schiena, artralgia, spasmi muscolari, rigidità muscolare, dolore nelle estremità, debolezza muscolare, sensazione di pesantezza	Spondilite anchilosante, dolore al fianco, gonfiore articolare, dolore muscoloscheletrico, mialgia, dolore al collo, osteoartrite, cisti sinoviali
Patologie renali e urinarie			Nicturia, disuria	Urgenza minzionale, poliuria, piuria, esitazione urinaria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Disfunzione erettile	Iperplasia prostatica benigna, disturbo mammario, dolore mammario
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			Affaticamento, astenia, disturbi dell'andatura, edema periferico, dolore, sensazione di calore	Riduzione dell'effetto del farmaco, intolleranza al farmaco, sensazione di freddo, malessere, ipertensione, xerosi
Esami diagnostici			Calo ponderale, aumento ponderale, aumento della creatinemia, aumento della fosfochinasi ematica, aumento dei trigliceridi ematici, aumento della glicemia, aumento dell'urea ematica, aumento della fosfatasi	Riduzione del calcio ematico, riduzione del potassio ematico, riduzione del colesterolo ematico, aumento della temperatura corporea, murmuri cardiaci, anomalie nel test da sforzo

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Rara
			alcalina ematica, aumento del bicarbonato ematico, aumento della creatinina ematica, prolungamento dell'intervallo QT nell'elettrocardiogramma, anomalie nel test di funzionalità epatica, anomalie nelle analisi delle urine, aumento della pressione arteriosa, diminuzione della pressione arteriosa, anomalie nelle procedure diagnostiche oftalmiche	cardiaco, diminuzione dell'ematocrito, diminuzione dell'emoglobina, diminuzione del rapporto internazionale normalizzato, diminuzione della conta dei linfociti, diminuzione della conta piastrinica, aumento delle lipoproteine a densità molto bassa
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura		Cadute	Frattura del piede	Contusioni, embolia adiposa, lesioni alla testa, lesioni alla bocca, lesioni scheletriche
Circostanze sociali				Gioco d'azzardo

#### Descrizione di reazioni avverse (ADR) selezionate

La discinesia è stata la reazione avversa più comune segnalata nei pazienti trattati con safinamide usato in combinazione con L-dopa in monoterapia o in associazione ad altri trattamenti per la malattia di Parkinson. La discinesia si è verificata all'inizio del trattamento, è stata classificata come "severa", ha determinato l'interruzione del trattamento in un numero molto limitato di pazienti (circa l'1,5%) e non ha reso necessaria la riduzione della dose in nessun paziente.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

#### **4.9 Sovradosaggio**

In un paziente che si sospetta abbia assunto un quantitativo superiore alla dose giornaliera prescritta di 100 mg per un mese sono stati segnalati sintomi di confusione, sonnolenza, smemoratezza e pupille dilatate. I sintomi si sono risolti senza sequele interrompendo l'assunzione del medicinale,.

L'andamento previsto di eventi o sintomi in seguito a sovradosaggio intenzionale o accidentale di Xadago è quello correlato al suo profilo farmacodinamico: inibizione delle MAO-B con inibizione attività-dipendente dei canali di Na<sup>+</sup>. I sintomi di un'eccessiva inibizione delle MAO-B (aumento del livello di dopamina) possono includere ipertensione, ipotensione posturale, allucinazioni, agitazione, nausea, vomito e discinesia.

Non esistono antidoti noti per safinamide né alcun trattamento specifico per il sovradosaggio con safinamide. Nell'eventualità di un sovradosaggio importante, interrompere il trattamento con Xadago e somministrare terapia di supporto in base alle indicazioni cliniche.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci antiparkinsoniani, inibitori delle monoaminoossidasi –B, codice ATC: N04BD03.

#### Meccanismo d'azione

Safinamide agisce tramite un meccanismo d'azione sia dopaminergico sia non dopaminergico. Safinamide è un inibitore altamente selettivo e reversibile delle MAO-B che determina un aumento dei livelli extracellulari di dopamina nello striato. Safinamide è associato a un'inibizione stato-dipendente dei canali del sodio (Na<sup>+</sup>) a voltaggio dipendente e dalla modulazione del rilascio stimolato di glutammato. Non è stato stabilito in che misura gli effetti non dopaminergici contribuiscano all'effetto complessivo.

#### Effetti farmacodinamici

Modelli di farmacocinetica di popolazione sviluppati dagli studi su pazienti con malattia di Parkinson indicano che gli effetti farmacocinetici e farmacodinamici di safinamide non dipendono dall'età, dal sesso, dal peso, dalla funzione renale e dall'esposizione a levodopa, suggerendo che in base a queste variabili non sono necessari aggiustamenti della dose.

Analisi aggregate dei dati relativi a eventi avversi ottenuti dagli studi controllati con placebo su pazienti con malattia di Parkinson indicano che la somministrazione concomitante di safinamide con un'ampia categoria di medicinali d'uso comune in questa popolazione di pazienti (antipertensivi, beta-bloccanti per la riduzione del colesterolo, inibitori della pompa protonica, farmaci antinfiammatori non steroidei, antidepressivi, ecc.) non è associata ad un aumento del rischio di eventi avversi. Gli studi non erano stratificati in base ai farmaci concomitanti e non sono stati condotti studi di interazione randomizzati per questi medicinali.

#### Efficacia clinica

##### *Studi in pazienti con malattia di Parkinson in fase da intermedia ad avanzata*

L'efficacia di Xadago come terapia aggiuntiva in pazienti con malattia di Parkinson in fase da intermedia ad avanzata con fluttuazioni motorie in terapia con L-dopa in monoterapia o in combinazione con altri farmaci per la malattia di Parkinson è stata valutata in due studi in doppio cieco controllati con placebo: lo Studio SETTLE (Studio 27919; 50-100 mg/die; 24 settimane) e lo Studio 016/018 (50 e 100 mg/die; studio in doppio cieco, controllato con placebo di 2 anni).

Il parametro di efficacia primario era il cambiamento dal basale all'endpoint del "tempo ON senza discinesia problematica".

I parametri di efficacia secondari includevano tempo OFF, UPDRS II e III (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale* [scala per la valutazione della malattia di Parkinson – sezioni II e III]), impressione clinica globale del cambiamento (*Clinical Global Impression- Change*, CGI-C).

Entrambi gli studi SETTLE e 016/018 hanno indicato una superiorità significativa di safinamide rispetto al placebo alle dosi bersaglio di 50 e 100 mg/die per la variabile di efficacia primaria e variabili di efficacia secondarie selezionate, come riepilogato nella tabella seguente. L'effetto sul tempo ON era mantenuto al termine del periodo di trattamento in doppio cieco di 24 mesi per entrambe le dosi di safinamide rispetto al placebo.

Studio	016 (24 settimane)			016/018 (2 anni)			27919 (SETTLE) (24 settimane)	
	Placebo	Safinamide		Placebo	Safinamide		Placebo	Safinamide 50-100 (d)
		50	100		50	100		
<b>Randomizzati</b>	222	223	224	222	223	224	275	274
<b>Età (anni) (b)</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)
<b>Durata della malattia di Parkinson (anni) (b)</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)
<b>Tempo ON senza discinesia problematica (ore) (c)</b>								
Basale (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)
Variatione LSM (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)
Diff. LS vs placebo		0,5	0,7		0,6	0,7		0,9
IC 95%		[0,1, 0,9]	[0,3, 1,0]		[0,1, 1,0]	[0,2, 1,1]		[0,6, 1,2]
Valore p		0,0054	0,0002		0,0110	0,0028		<0,0001
<b>Tempo OFF (ore) (c)</b>								
Basale (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)
Variatione LSM (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)
Diff. LS vs placebo		-0,6	-0,7		-0,5	-0,6		-1,0
IC 95%		[-0,9, -0,3]	[-1,0, -0,4]		[-0,8, -0,2]	[-0,9, -0,3]		[-1,3, -0,7]
Valore p		0,0002	<0,0001		0,0028	0,0003		<0,0001
<b>UPDRS III (c)</b>								
Basale (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)
Variatione LSM (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)
Diff. LS vs placebo		-1,6	-2,3		-1,2	-2,1		-0,9
IC 95%		[-3,0, -0,2]	[-3,7, -0,9]		[-2,6, 0,2]	[-3,5, -0,6]		[-1,8, 0,0]
Valore p		0,0207	0,0010		0,0939	0,0047		0,0514
<b>UPDRS II (c)</b>								
Basale (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)
Variatione LSM (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)
Diff LS vs placebo		-0,7	-1,1		-0,6	-1,1		-0,4
IC 95%		[-1,3, -0,0]	[-1,7, -0,5]		[-1,3, 0,0]	[-1,8, -0,4]		[-0,9, 0,0]
Valore p		0,0367	0,0007		0,0676	0,0010		0,0564
<b>Analisi dei responder (post-hoc) (e) n (%)</b>								
Aumento ≥60 minuti del tempo ON	93 (43,9)	119 (54,8)	121 (56,0)	100 (47,2)	125 (57,6)	117 (54,2)	116 (42,5)	152 (56,3)
Valore p		0,0233	0,0122		0,0308	0,1481		0,0013
Aumento ≥60 minuti del tempo ON, diminuzione del tempo OFF e miglioramento ≥30% dell'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)
Valore p		0,0216	0,0061		0,0671	0,0827		0,0017

Studio	016 (24 settimane)			016/018 (2 anni)			27919 (SETTLE) (24 settimane)	
	Placebo	Safinamide		Placebo	Safinamide		Placebo	Safinamide 50-100 (d)
		50	100		50	100		
CGI-C: pazienti migliorati molto/moltissimo	42 (19,8)	72 (33,2)	78 (36,1)	46 (21,7)	62 (28,6)	64 (29,6)	26 (9,5)	66 (24,4)
Valore p (f)		0,0017	0,0002		0,0962	0,0575		<0,0001

(a) Dose mirata quotidiana, (b) Media (DS), (c) popolazione di analisi (mITT); il modello MMRM per la variazione dal basale all'endpoint include trattamento, regione e visita come effetti fissi e il valore basale come covariata; (d) dose bersaglio di 100 mg/die, (e) popolazione di analisi (mITT); i dati sono presentati come il numero (percentuale) di pazienti in ciascun gruppo che soddisfa la definizione di responder (f) test chi quadro dell'odds ratio dei gruppi di trattamento rispetto al placebo usando un modello di regressione logistica con effetti fissi per trattamento e Paese.  
ES errore standard, DS deviazione standard, LSM media dei minimi quadrati, Diff. LS differenza dei minimi quadrati vs placebo  
Popolazione mITT : Studio 016/018 - Placebo (n = 212), safinamide 50 mg/die (n = 217) e 100 mg/die (n = 216), e SETTLE - Placebo (n = 270), safinamide 50-100 mg/die (n = 273).

### Popolazione pediatrica

Gli effetti farmacodinamici di safinamide non sono stati valutati in bambini e adolescenti.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

L'assorbimento di safinamide è rapido in seguito a somministrazione orale singola e multipla, e raggiunge il  $t_{max}$  in 1,8-2,8 ore dopo la somministrazione in condizioni di digiuno. La biodisponibilità è alta (95%), a dimostrazione che safinamide è quasi completamente assorbito dopo la somministrazione orale e che il metabolismo di primo passaggio è trascurabile. In base all'elevato assorbimento, safinamide è classificato come sostanza altamente permeabile.

### Distribuzione

Il volume di distribuzione ( $V_{ss}$ ) è di circa 165 l, pari a 2,5 volte il volume corporeo, a indicare un'ampia distribuzione extravascolare di safinamide. In base alla clearance totale determinata, pari a 4,6 l/h, safinamide è classificato come una sostanza a bassa clearance. Safinamide è legato alle proteine plasmatiche per l'88-90%.

### Biotrasformazione

Nell'uomo, safinamide viene eliminato quasi esclusivamente tramite il metabolismo (l'escrezione urinaria di safinamide immutato è <10%), mediato principalmente dalle amidasi ad alta capacità, non ancora caratterizzate. Esperimenti *in vitro* hanno indicato che l'inibizione delle amidasi negli epatociti umani determina la soppressione completa della formazione di NW-1153. L'amidasi presente nel sangue, nel plasma, nel siero, nel fluido gastrico simulato e nel fluido intestinale simulato, nonché le carbossilesterasi hCE-1 e hCE-2, non sono responsabili della biotrasformazione di safinamide a NW-1153. L'amidasi FAAH è in grado di catalizzare la formazione di NW-1153 solo in bassa quantità. Pertanto, è probabile che nella conversione a NW-1153 siano coinvolte altre amidasi. Il metabolismo di safinamide non dipende dagli enzimi del citocromo P450 (CYP).

La delucidazione della struttura dei metaboliti ha rivelato tre vie metaboliche per safinamide. La via principale comporta l'ossidazione idrolitica del gruppo ammidico, producendo il metabolita principale 'safinamide acido' (NW-1153). Un'altra via comporta la rottura ossidativa del legame etereo per formare 'safinamide O-debenzilato' (NW-1199). Infine, l'acido N-dealchilato (NW-1689) viene formato in seguito a rottura ossidativa del legame amminico di safinamide (minore) o del metabolita

primario safinamide acido (NW-1153) (maggiore). L'acido *N*-dealchilato' (NW-1689) subisce coniugazione con acido glucuronico, producendo acil glucuronide. Nessuno di questi metaboliti è farmacologicamente attivo.

Safinamide non sembra indurre o inibire in modo significativo enzimi o trasportatori alle concentrazioni sistemiche clinicamente rilevanti. Studi del metabolismo *in vitro* hanno indicato che non si ha alcuna induzione o inibizione significativa del citocromo P450, CYP2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A3/5 a concentrazioni rilevanti ( $C_{max}$  di safinamide libera 0,4  $\mu$ M a 100 mg/die) nell'uomo. Studi di interazione tra farmaci dedicati con ketoconazolo, L-dopa e substrati di CYP1A2 e CYP3A4 (caffaina e midazolam) non hanno rilevato alcun effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di safinamide o di L-dopa, caffeina e midazolam.

Uno studio di bilancio di massa ha dimostrato che l' $AUC_{0-24h}$  plasmatica di  $^{14}C$ -safinamide rappresenta circa il 30% della radioattività dell' $AUC_{0-24h}$ , a indicare un ampio metabolismo.

### Trasportatori

Studi preliminari *in vitro* hanno indicato che safinamide non è un substrato per i trasportatori P-gp, BCRP, OAT1B1, OAT1B3, OATP1A2 o OAT2P1. Il metabolita NW-1153 non è un substrato per OCT2 o OAT1, ma è un substrato per OAT3. Questa interazione può potenzialmente ridurre la clearance di NW-1153 e aumentarne l'esposizione; tuttavia l'esposizione sistemica a NW-1153 è bassa (1/10 della safinamide originale) e dato che viene metabolizzato a metaboliti secondari e terziari, è poco probabile che sia di alcuna rilevanza clinica.

Safinamide inibisce temporaneamente la BCRP nell'intestino tenue (vedere paragrafo 4.5). A concentrazioni pari a 50  $\mu$ M, safinamide inibisce OATP1A2 e OATP2P1. Le concentrazioni plasmatiche rilevanti di safinamide sono notevolmente inferiori; un'interazione clinicamente rilevante con substrati di questi trasportatori somministrati in concomitanza è pertanto poco probabile. NW-1153 non è un inibitore di OCT2, MATE1 o MATE2-K a concentrazioni pari a 5  $\mu$ M.

### Linearità/Non linearità

La farmacocinetica di safinamide è lineare dopo dosi singole e ripetute. Non è stata osservata dipendenza dal tempo.

### Eliminazione

Safinamide subisce una trasformazione metabolica quasi completa (<10% della dose somministrata viene rilevato immutato nell'urina). La radioattività correlata alla sostanza viene per la maggior parte escreta nell'urina (76%) e solo in piccola parte nelle feci (1,5%) dopo 192 ore. L'emivita terminale della radioattività totale era di circa 80 ore.

L'emivita di eliminazione di safinamide è nell'intervallo di 20-30 ore. Lo stato stazionario viene raggiunto entro una settimana.

### Pazienti con compromissione epatica

L'esposizione a safinamide in pazienti con malattia epatica lieve aumenta marginalmente (30% nell' $AUC$ ), mentre nei pazienti con compromissione epatica moderata l'esposizione aumenta di circa l'80% (vedere paragrafo 4.2).

### Pazienti con compromissione renale

La compromissione renale moderata o severa non altera l'esposizione a safinamide rispetto ai soggetti sani (vedere paragrafo 4.2).

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

È stata osservata degenerazione retinica nei roditori dopo somministrazione ripetuta di safinamide che ha determinato un'esposizione sistemica inferiore a quella prevista nei pazienti trattati con la massima dose terapeutica. Non è stata notata alcuna degenerazione retinica nelle scimmie, nonostante un'esposizione sistemica maggiore rispetto ai roditori, come neppure nei pazienti trattati con la massima dose per l'uomo.

Gli studi sugli animali a lungo termine hanno indicato convulsioni (da 1,6 a 12,8 volte l'esposizione clinica nell'uomo, in base all'AUC plasmatica). Solo nel fegato dei roditori, sono stati osservati ipertrofia epatica e alterazioni steatosiche del fegato ad esposizioni simili all'esposizione nell'uomo. È stata osservata fosfolipidosi, principalmente nei polmoni, nei roditori (ad esposizioni simili a quella nell'uomo) e nelle scimmie (ad esposizioni superiori di 12 volte quella nell'uomo).

Safinamide non ha evidenziato potenziale genotossico in vivo e in vari sistemi in vitro usando batteri o cellule di mammifero.

I risultati ottenuti negli studi di cancerogenicità in topi e ratti non hanno rilevato evidenze di potenziale tumorigenico correlato a safinamide ad esposizioni sistemiche rispettivamente fino a 2,3-4,0 volte l'esposizione sistemica prevista nei pazienti che ricevono la massima dose terapeutica.

Studi di fertilità in ratti femmina hanno indicato una riduzione del numero di impianti e di corpi lutei ad esposizioni 3 volte superiori all'esposizione prevista nell'uomo. I ratti maschio hanno evidenziato una morfologia minimamente anomala e una riduzione della velocità spermatica a esposizioni 1,4 volte superiori all'esposizione prevista nell'uomo. La fertilità dei ratti maschio non è stata influenzata.

Studi dello sviluppo embrio-fetale in ratti e conigli hanno evidenziato malformazioni indotte ad esposizioni a safinamide rispettivamente 2 e 3 volte superiori all'esposizione clinica nell'uomo. L'associazione di safinamide a levodopa/carbidopa determina effetti additivi negli studi di sviluppo embrio-fetale, con un'incidenza maggiore di anomalie scheletriche fetali rispetto al trattamento in monoterapia.

In uno studio dello sviluppo pre- e post-natale su ratti, sono state osservate mortalità dei cuccioli, assenza di latte nello stomaco ed epatotossicità neonatale a livelli di dose simili all'esposizione clinica prevista. Gli effetti tossici sul fegato e i sintomi correlati come cute e cranio gialli/arancioni nei cuccioli esposti a safinamide durante l'allattamento sono mediati principalmente dall'esposizione in utero, mentre l'esposizione diretta attraverso il latte materno ha avuto un'influenza solo minima.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

#### Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina  
Crospovidone di tipo A  
Stearato di magnesio  
Silice anidra colloidale

#### Rivestimento con film

Ipromellosa  
Glicole polietilenico 6000  
Diossido di titanio (E171)  
Ossido di ferro rosso (E172)  
Mica (E555)

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

4 anni

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Confezioni di blister di PVC/PVDC/alluminio da 14, 28, 30, 90 e 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### Xadago 50 mg compresse rivestite con film

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 compresse rivestite con film

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. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 24 febbraio 2015



## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Catalent Germany Schorndorf GmbH  
Steinbeisstrasse 2  
D-73614 Schorndorf  
Germania

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.