KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8. Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

XADAGO 50 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Safinamid metansülfonat 65,88 mg
(50 mg safinamide eşdeğer)

Yardımcı maddeler:
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet (tablet)
Tabletin bir tarafında dozajı gösteren "50" ibaresinin basılı olduğu, 7 mm çapında, yuvarlak, bikonkav, metalik, film-kaplı, turuncu ila bakır rengi tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

XADAGO idiyopatik Parkinson hastalığı (PD) görülen yetişkin hastaların tedavisinde, tek başına veya orta veya ileri evre dalgalanma yaşayan hastalarda kullanılan diğer PD ilaçlarıyla kombinasyon halinde uygulanan stabil bir levodopa (L-dopa) dozuna ek tedavi olarak endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
Safinamid ile uygulanan tedaviye günde 50 mg ile başlanmalıdır. Bu günlük doz, bireyin klinik ihtiyacına bağlı şekilde 100 mg/gün seviyesine kadar artırılabilir.
Bir dozun unutulması durumunda, bir sonraki doz ertesi gün her zamanki saatinde alınmalıdır.

Uygulama şekli:
Oral kullanıma yöneliktir.
Safinamid su ile birlikte alınmalıdır.
Safinamid aç veya tok karnına alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek yetmezliği:
Böbrek yetmezliği olan hastalar için dozda herhangi bir değişiklik yapılması gerekli değildir.

Karaciğer yetmezliği:
Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda safinamid kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). Hafif karaciğer yetmezliği görülen hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Orta

dereceli karaciğer yetmezliği olan hastalar için 50 mg/gün şeklindeki düşük doz önerilir. Hastalarda orta dereceliden şiddetli karaciğer yetmezliğine ilerleme ortaya çıkması durumunda safinamid kullanımı durdurulmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:
Safinamidin çocuklarda ve 18 yaş altı adolesanlardaki güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Herhangi bir veri mevcut değildir.

Geriyatrik popülasyon:
Yaşlı hastalarda dozda bir değişiklik yapılması gerekli değildir.
75 yaş üstü hastalarda safinamid kullanımına ilişkin deneyim sınırlıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar
- Etkin madde veya yardımcı maddelerden birine karşı aşırı duyarlılık (bkz. Bölüm 6.1).
- Diğer monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri ile eş zamanlı tedavi (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).
- Petidin ile eş zamanlı tedavi (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).
- Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanım (bkz. Bölüm 4.2).
- Albinizm, retinal dejenerasyon, üveit, kalıtsal retinopati veya şiddetli progresif diyabetik retinopati görülen hastalarda kullanım (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.3).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri
Genel uyarı
Genel olarak safinamid, serotonerjik semptomlara dikkat gösterilerek, etkili olan en düşük dozda uygulanan selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar) ile birlikte kullanılabilir. Özellikle safinamid ve fluoksetin veya fluvoksaminin eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır veya eş zamanlı tedavi gerekliyse bu ilaçlar düşük dozlarda kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5). Safinamidle tedaviye başlanmadan önce, daha önce kullanılan SSRI'nın 5 yarı ömrüne karşılık gelen bir arınma periyodu bırakılması düşünülmelidir.

Safinamid uygulamasının kesilmesi ile MAO inhibitörleri veya petidin ile tedaviye başlanması arasında en az 7 gün bırakılmalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.5).

Safinamid BCRP substratları niteliğinde olan ürünlerle birlikte uygulanacak olduğunda lütfen ilgili tıbbi ürünün Kısa Ürün Bilgisi'ne başvurun.

Karaciğer yetmezliği
Orta dereceli karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda safinamidle tedaviye başlanırken dikkatli olunmalıdır. Hastalar orta dereceliden şiddetli karaciğer yetmezliğine ilerleme ortaya çıkması durumunda safinamidle uygulanan tedavi durdurulmalıdır (bkz. Bölüm 4.2, 4.3 ve 5.2).

Daha önce retinal hastalık geçirmiş olan hastalarda retinal dejenerasyon potansiyeli
Safinamid potansiyel retinal etkiler konusunda risk oluşturabilecek oftalmolojik öykülere (örneğin kalıtsal retinal hastalık içeren aile öyküsü veya üveit öyküsü) sahip hastalara uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 5.3).

Dürtü kontrol bozuklukları (ICD'ler)
Dopamin agonistleriyle ve/veya dopaminerjik maddelerle tedavi uygulanan hastalarda dürtü kontrol bozuklukları ortaya çıkabilir. Aynı zamanda diğer MAO inhibitörleriyle de bazı ICD

bildirimleri gözlenmiştir. Safinamid tedavisi ICD'lerin ortaya çıkışında herhangi bir artışla ilişkilendirilmemiştir.

Hastalar ve bakıcıları MAO inhibitörleri ile tedavi uygulanan hastalarda gözlenmiş olan kompulsiyon vakaları, takıntılı düşünceler, patolojik kumar oynama, libidoda artış, hiperseksüellik, dürtüsel davranış ve kompulsif harcama veya satın alma gibi davranışsal ICD semptomları konusunda dikkatli olmaları yönünde uyarılmalıdır.

Dopaminerjik yan etkiler
Levodopaya ek olarak kullanılan safinamid, levodopanın yan etkilerini güçlendirebilir ve önceden beri mevcut olan diskinezi alevlenebilir ve levodopa dozunun azaltılması gerekebilir. Safinamid erken evre PD hastalarında dopamin agonistlerine ek olarak uygulandığında bu etki gözlenmemiştir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

In vivo ve *in vitro* farmakodinamik ilaç etkileşimleri
MAO inhibitörleri ve petidin
Hipertansif krize yol açabilecek selektif olmayan MAO inhibisyonu riski ortaya çıkabileceğinden, safinamid diğer MAO inhibitörleri (moklobemid dahil) ile birlikte uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Petidin ve MAO inhibitörlerinin eş zamanlı kullanımı ile birlikte ciddi advers reaksiyonlar bildirilmiştir. Bu bir sınıf etkisi olabileceğinden, safinamid ile petidinin eş zamanlı şekilde uygulanması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

MAO inhibitörleri ile sempatomimetik tıbbi ürünlerin eş zamanlı kullanımı ile birlikte ilaç etkileşimi vakaları bildirilmiştir. Safinamidin MAO inhibitörü aktivitesi göz önüne alındığında, safinamid ile nazal veya oral dekonjestanların içinde bulunanlar gibi sempatomimetiklerin ya da efedrin veya psödoefedrin içeren soğuk algınlığı ilaçları gibi ürünlerin eş zamanlı şekilde uygulanması sırasında dikkatli olunması gerekmektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Dekstrometorfan
Dekstrometorfan ve selektif olmayan MAO inhibitörlerinin eş zamanlı kullanımı ile birlikte ilaç etkileşimi vakaları bildirilmiştir. Safinamidin MAO inhibitörü aktivitesi göz önüne alındığında, safinamid ile dekstrometorfanın eş zamanlı şekilde uygulanması önerilmemektedir; eş zamanlı tedavi gerekli olduğu takdirde dikkatli şekilde uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Antidepresanlar
Safinamid ile fluoksetin veya fluvoksaminin eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4), bu önlem SSRI'lar ve dekstrometorfan ile MAO inhibitörleri birlikte kullanıldığında, seyrek olmakla beraber, ciddi advers reaksiyonların (örneğin serotonin sendromu) ortaya çıkmış olmasına dayanmaktadır. Gerekli olması durumunda, bu tıbbi ürünlerin eş zamanlı kullanımı etkili olan en düşük dozda gerçekleştirilmelidir. Safinamidle tedaviye başlanmadan önce, daha önce kullanılan SSRI'nın 5 yarı ömrüne karşılık gelen bir arınma periyodu bırakılması düşünülmelidir.

Selektif serotonin gerialım inhibitörleri (SSRI'lar), serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI'lar), trisiklik/tetrasiklik antidepresanlar ve MAO inhibitörlerinin eş

zamanlı kullanımı sonucu ciddi advers reaksiyonlar bildirilmiştir. Safinamidin selektif ve geri çevrilebilir MAO-B inhibitörü aktivitesi göz önüne alındığında, antidepresanların uygulanması mümkündür, fakat bunlar gereken en düşük dozda uygulanmalıdır.

In vivo ve *in vitro* farmakokinetik ilaç etkileşimleri
Safinamid BCRP'yi *in vitro* geçici olarak inhibe edebilir. İnsanlar üzerinde gerçekleştirilen ilaç-ilaç etkileşimi çalışmalarında rosuvastatin ile zayıf bir etkileşim gözlenmiştir (1,25 ile 2,00 kat arası EAA artışı), fakat diklofenak ile anlamlı bir etkileşim bulunmamıştır.
Safinamid ile BCRP substratı niteliğindeki tıbbi ürünler (örneğin rosuvastatin, pitavastatin, pravastatin, siprofloksasin, metotreksat, topotekan, diklofenak veya gliburid) birlikte alındığında hastaların takip edilmesi ve bir doz ayarlaması gerekip gerekmediğinin belirlenmesi için ilgili ilaçların KÜB'lerine başvurulması önerilir.

Safinamid, büyük ölçüde henüz karakterize edilmemiş yüksek kapasiteli amidazlar tarafından, neredeyse tamamen metabolizma yoluyla elimine edilir. Safinamid ağırlıklı olarak idrarla elimine edilir. İnsan karaciğeri mikrozomlarında safinamid klirensi ketokonazol tarafından %90 inhibe edildiği için, N-dealkilasyon adımı CYP3A4 tarafından katalize ediliyor gibi görünmektedir.

Safinamid klinik açıdan anlamlı portal ven konsantrasyonlarında OCT1'i *in vitro* inhibe eder. Bu nedenle, safinamid OCT1 substratları olan ve safinamidle (2 saat) benzer bir tmaks sergileyen tıbbi ürünlerle (örneğin metformin, asiklovir, gansiklovir) birlikte alındığında, bu substratlara maruziyet artabileceğinden dikkatli olunması gereklidir.

NW-1153 metaboliti klinik açıdan anlamlı konsantrasyonlarda bir OAT3 substratıdır.

Safinamidle eş zamanlı uygulanan ve OAT3 inhibitörleri olan tıbbi ürünler NW-1153'ün klirensini azaltabilir ve dolayısıyla sistemik maruziyetini arttırabilir. Sistemik NW-1153 maruziyeti düşüktür (ana madde safinamidin 1/10'u). Metabolik yoldaki ilk ürün olan NW-1153, daha sonra ikincil ve üçüncül metabolitlere dönüştürüldüğünden, bu potansiyel artışın büyük olasılıkla klinik açıdan bir önemi bulunmamaktadır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Pediyatrik popülasyon: Etkileşim çalışmaları yalnızca yetişkinlerle yapılmıştır.

4.6 Gebelik ve Laktasyon
Genel tavsiye
Gebelik kategorisi:C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Yeterli doğum kontrol önlemi uygulanmadıkça, safinamid çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlara verilmemelidir.
XADAGO'nun gebelik sırasında ve etkili kontrasepsiyon yöntemi kullanmayan çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlarda kullanılması önerilmemektedir.

Gebelik dönemi
Safinamidin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Laktasyon dönemi
Hayvanlardan elde edilen farmakodinamik/toksikolojik veriler, safinamidin anne sütüne geçtiğini göstermektedir (bkz. Bölüm 5.3).
Emzirilen çocuklara yönelik risk göz ardı edilemez. XADAGO emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite
Hayvanlar üzerinde gerçekleştirilen çalışmalar safinamidin dişi sıçanların üreme performansında ve sperm kalitesinde advers reaksiyonlarla ilişkili olduğunu göstermektedir. Erkek sıçanlarda fertelite etkilenmemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Safinamid tedavisi sırasında somnolans ve baş dönmesi ortaya çıkabilir, bu nedenle hastalar, safinamidin kendilerini olumsuz etkilemediğinden makul düzeyde emin olana kadar motorlu taşıtlar da dahil olmak üzere tehlikeli makinelerin kullanımı konusunda uyarılmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler
Güvenlilik profilinin özeti
Diskinezi, safinamid hastalarında tek başına L-dopa ile kombinasyon halinde veya diğer PD tedavileriyle kombinasyon halinde kullanıldığında bildirilen en yaygın advers reaksiyondur.
SSRI'lar, SNRI'lar, trisiklik/tetrasiklik antidepresanlar ve MAO inhibitörlerinin eş zamanlı kullanımı ile birlikte hipertansif kriz (yüksek kan basıncı, kollaps), nöroleptik malign sendrom (konfüzyon, terleme, kaslarda sertlik, hipertermi, CPK artışı), serotonin sendromu (konfüzyon, hipertansiyon, kaslarda sertlik, halüsinasyonlar) ve hipotansiyon gibi ciddi advers reaksiyonların ortaya çıktığı bilinmektedir. MAO inhibitörleri ile sempatomimetik tıbbi ürünlerin eş zamanlı kullanımı ile birlikte ilaç etkileşimi vakaları bildirilmiştir.
Dopamin agonistleri ve/veya diğer dopaminerjik tedavilerin uygulandığı hastalarda dürtü kontrol bozuklukları; patolojik kumar oynama, libido artışı, hiperseksüellik, kompulsif harcama veya satın alma, tıkınırcasına yeme ve kompulsif yeme ortaya çıkabilir.

Aşağıdaki tabloda klinik çalışmalarda gözlenen ve ilişkili kabul edilen tüm advers reaksiyonlar bulunmaktadır.

Advers reaksiyonların sıklığı, aşağıdaki sınıflandırma kullanılarak tanımlanır:

Çok yaygın (≥1/10), yaygın (≥1/100 ila <1/10), yaygın olmayan (≥1/1000 ila <1/100), seyrek (≥1/10.000 ila <1/1000), çok seyrek (<1/10.000) ve bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor.).

Sistem Organ Sınıfı	Çok Yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek
Enfeksiyon ve enfestasyonlar			İdrar yolu enfeksiyonu	Bronkopnömoni, fronkül, nazofarenjit, piyoderma, rinit, diş enfeksiyonu, viral enfeksiyon
(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) iyi huylu, kötü huylu ve neoplazmlar			Bazal hücreli karsinoma	Akrokordon, melanositik nevüs, seboreik keratozis, deride papilloma

Sistem Organ Sınıfı	Çok Yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek
Kan ve lenf sistemi hastalıkları			Anemi, lökopeni, alyuvar anormalliği	Eozinofili, lenfopeni
Metabolizma ve beslenme hastalıkları			İştah kaybı, hipertrigliseridemi, iştah artışı, hiperkolesterolemi, hiperglisemi	Kaşeksi, hiperkalemi
Psikiyatrik hastalıkları		İnsomnia	Halüsinasyon, depresyon, anormal rüyalar, anksiyete, konfüzyon durumu, affektif labilite, libido artışı, psikotik bozukluk, huzursuzluk, uyku bozukluğu	Kompulsiyon, deliryum, disoryentasyon, ilüzyon, dürtüsel davranış, libido kaybı, obsesif düşünceler, paranoya, erken boşalma, uyku atakları, sosyal fobi, intihar düşüncesi
Sinir sistemi hastalıkları		Diskinezi, somnolan, baş dönmesi, baş ağrısı, Parkinson hastalığı	Parestezi, denge bozukluğu, hipoestezi, distoni, başta rahatsızlık, disartri, senkop, kognitif bozukluk	Koordinasyon anormalliği, dikkat bozukluğu, disguzi, hiporefleksi, radiküler ağrı, Huzursuz Bacak Sendromu, sedasyon
Göz hastalıkları		Katarakt	Bulanık görme, skotom, diplopi, fotofobi, retinal bozukluk, konjonktivit, glokom	Ambliyopi, kromatopsi, diyabetik retinopati, eritropsi, gözde kanama, göz ağrısı, göz kapağı ödemi, hipermetropi, keratit, lakrimasyon artışı, gece körlüğü, papiloödem, presbiyopi, strabismus
Kulak ve iç kulak hastalıkları			Vertigo	
Kardiyak hastalıkları			Çarpıntı, taşikardi, sinüs bradikardisi, aritmi	Miyokard enfarktüsü
Vasküler hastalıkları		Ortostatik hipotansi-yon	Hipertansiyon, hipotansiyon, varikoz ven	Arteriyel spazm, ateroskleroz, hipertansif kriz
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları			Öksürük, dispne, rinore	Bronkospazm, disfoni, orofarengeal ağrı, orofarengeal spazm
Gastrointestinal hastalıkları		Bulantı	Konstipasyon, dispepsi, kusma, ağız kuruluğu,	Peptik ülser, öğürme, üst gastrointestinal

Sistem Organ Sınıfı	Çok Yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek
			diyare, abdominal ağrı, gastrit, flatülans, abdominal distansiyon, aşırı tükürük salgısı, gastroözofageal reflü hastalığı, aftöz stomatit	kanama
Hepato-bilier hastalıkları				Hiperbilirubinemi
Deri ve derialtı doku hastalıkları			Hiperhidroz, yaygın prürit, ışığa duyarlılık reaksiyonu, eritem	Alopesi, kabarcıklanma, temas dermatiti, dermatoz, ekimoz, likenoid keratoz, gece terlemeleri, ciltte ağrı, pigmentasyon bozukluğu, psoriyazis, seboreik dermatit
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları			Sırt ağrısı, artralji, kas spazmları, kaslarda sertlik, ekstremitelerde ağrı, kaslarda zayıflık, ağırlık hissi	Ankilozan spondilit, böğür ağrısı, eklemlerde şişme, müsküloskeletal ağrı, miyalji, boyun ağrısı, osteoartrit, sinoviyal kist
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları			Noktüri, disüri	İdrara sıkışma, poliüri, piyüri, idrar yaparken duraksama
Üreme ve meme hastalıkları			Erektil fonksiyon bozukluğu	Selim prostat büyümesi, meme bozukluğu, meme ağrısı
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları			Bitkinlik, asteni, yürüme bozukluğu, periferik ödem, ağrı, sıcak basması	İlaçta etki kaybı, ilaç intoleransı, üşüme hissi, halsizlik, pireksi, kseroz
Araştırmalar			Kilo verme, kilo alma, kanda kreatin fosfokinaz artışı, kanda trigliserid artışı, kanda glukoz artışı, kanda üre artışı, kanda alkali fosfataz artışı, kanda bikarbonat artışı, kanda kreatinin artışı, elektrokardiyogramda QT uzaması, karaciğer fonksiyon testinde anormallik, idrar testinde anormallik, kan basıncında artış,	Kanda kalsiyum düşüşü, kanda potasyum düşüşü, kanda kolesterol düşüşü, vücut sıcaklığında artış, kalpte üfürüm, kardiyak stres testinde anormallik, hematokrit düşüşü, hemoglobin düşüşü, uluslararası normalize oran düşüşü, lenfosit sayısında düşüş, trombosit sayısında düşüş, çok düşük

Sistem Organ Sınıfı	Çok Yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek
			kan basıncında düşüş, oftalmik tanı prosedürlerinde anormallik	yoğunluklu lipoproteinde artış
Yaralanma ve zehirlenme		Düşme	Ayak kırığı	Kontüzyon, yağ embolizmi, kafa yaralanması, ağız yaralaması, iskelet yaralanması
Sosyal koşullar				Kumar oynama

Seçilmiş olan advers reaksiyonların tanımı
Diskinezi tedavinin erken dönemlerinde ortaya çıkmıştır, "şiddetli" olarak değerlendirilmiştir, çok az sayıda hastanın tedaviyi bırakmasına neden olmuştur (yaklaşık %1,5) ve hiçbir hastada dozun azaltılmasını gerektirmemiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirilmesi gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr ; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi
Bir ay boyunca günlük reçetelenmiş 100 mg'nin üzerinde dozlar aldığından şüphelenilen bir hastada konfüzyon, uyku hali, unutkanlık ve göz bebeklerinde dilatasyon bildirilmiştir. Bu semptomlar ilacın bırakılmasıyla birlikte ortadan kaybolmuştur ve sekel bırakmamıştır.

Safinamidle kasıtlı veya kaza ile meydana gelen doz aşımını takiben beklenen olay veya semptom örüntüleri, farmakodinamik profili ile ilgili olanları içerecektir: Aktiviteye bağımlı Na+ kanallarının inhibisyonuyla MAO-B inhibisyonu. Aşırı MAO-B inhibisyonunun (dopamin seviyesi artışı) semptomları arasında hipertansiyon, postürel hipotansiyon, halüsinasyonlar, ajitasyon, bulantı, kusma ve diskinezi bulunabilir.

Safinamidin bilinen bir antidotu yoktur ve safinamidle doz aşımı için spesifik bir tedavi mevcut değildir. Önemli bir doz aşımı meydana gelmesi durumunda safinamid tedavisi kesilmelidir ve klinik açıdan endike olduğu şekilde destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ
5.1 Farmakodinamik özellikler
Farmakoterapötik grup: Anti-Parkinson İlaçları, monoamin oksidaz-B inhibitörleri
ATC kodu: N04BD03

Etki mekanizması
Safinamid hem dopaminerjik olmayan hem de dopaminerjik mekanizmalar yoluyla etki gösterir. Safinamid, striatumdaki ekstraselüler dopamin düzeylerinde bir artışa yol açan yüksek düzeyde selektif ve geri çevrilebilir bir MAO-B inhibitörüdür. Safinamid, voltaj kapılı sodyum (Na+) kanallarının duruma bağımlı inhibisyonu ve stimüle edilmiş glutamat salımı

modülasyonu ile ilişkilidir. Dopaminerjik olmayan etkilerin genel etkiye ne düzeyde katkıda bulunduğu belirlenmemiştir.

Farmakodinamik etkiler
Parkinson hastaları üzerinde gerçekleştirilen çalışmalardan yola çıkılarak geliştirilen popülasyon FK modelleri safinamidin farmakokinetik ve farmakodinamik etkilerinin yaş, cinsiyet, kilo, böbrek fonksiyonu ve levodopa maruziyetine bağımlı olmadığını göstermektedir ve dolayısıyla bu değişkenlere göre doz ayarlaması yapılmasının gerekli olmayacağına işaret etmektedir.

Parkinson hastaları üzerinde gerçekleştirilen plasebo kontrollü çalışmalardan elde edilen advers olay verilerinin toplu analizleri, safinamidin bu hasta popülasyonunda yaygın olarak kullanılan geniş bir tıbbi ürün kategorisi (antihipertansifler, beta blokerler, kolesterol düşürücüler, steroidal olmayan anti-enflamatuvar ilaçlar, proton pompası inhibitörleri, antidepresanlar vb.) ile birlikte uygulanmasının advers olay riskinde artış ile ilişkili olmadığını göstermektedir. Çalışmalar eş zamanlı ilaç uygulamasına göre basamaklandırılmamıştır ve bu tıbbi ürünlerle ilgili olarak hiçbir randomize etkileşim çalışması gerçekleştirilmemiştir.

Klinik etkinlik ve güvenlilik
Orta ila ileri evre PD hastaları üzerinde yürütülen çalışmalar
Motor dalgalanmalar görülen ve tek başına ya da diğer PD ilaçlarıyla kombinasyon halinde L-dopa almakta olan orta ila ileri evre (LSPD) PD hastalarında safinamidin ek tedavi olarak etkililiği çift kör, plasebo kontrollü iki çalışmada değerlendirilmiştir: SETTLE Çalışması (Çalışma 27919; 50-100 mg/gün; 24 hafta) ve Çalışma 016/018 (50 ve 100 mg/gün; 2 yıllık, çift kör, plasebo kontrollü çalışma).

Primer etkililik parametresi, ‘sıkıntı verici diskinezi görülmeyen açık dönemde’ başlangıçtan sonlanma noktasına kadar ortaya çıkan değişikliktir.

Sekonder etkililik parametreleri kapalı dönem, UPDRS II ve III (Birleştirilmiş Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği – Bölüm II ve III) ve CGI-C’yi (Değişiklikle İlişkili Klinik Genel İzlenim) içermiştir.

Aşağıdaki tabloda özetlendiği gibi, hem SETTLE hem de 016/018 çalışmaları primer ve seçilen sekonder etkililik değişkenleri açısından safinamidin 50 ve 100 mg/günlük hedef dozlarda plasebo karşısında anlamlı üstünlüğe sahip olduğunu göstermiştir. 24 aylık çift kör tedavi periyodunun sonunda, her iki safinamid dozuyla açık dönem üzerinde plaseboya kıyasla gözlenen etkinin varlığını koruduğu gözlenmiştir.

Çalışma	**016 (24 hafta)**			**016/018 (2 yıl)**			**27919 (SETTLE) (24 hafta)**	
Doz (mg/gün) (a)	**Plasebo**	**Safinamid**		**Plasebo**	**Safinamid**		**Plasebo**	**Safinamid**
		50	**100**		**50**	**100**		**50-100 (d)**
Randomize	222	223	224	222	223	224	275	274
Yaş (yıl) (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)

Çalışma	**016 (24 hafta)**			**016/018 (2 yıl)**			**27919 (SETTLE) (24 hafta)**	
Doz (mg/gün) (a)	**Plasebo**	**Safinamid**		**Plasebo**	**Safinamid**		**Plasebo**	**Safinamid**
		50	**100**		**50**	**100**		**50-100 (d)**
PD Süresi (yıl) (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)
Sıkıntı yaratıcı diskinezi görülmeyen açık dönem (saat) (c)								
Başlangıç (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)
LSM değişikliği (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)
Plaseboya Kıyasla LS Fark		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 değeri		0.0054	0.0002		0.0110	0.0028		<0.0001
Kapalı dönem (saat) (c)								
Başlangıç (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)
LSM değişikliği (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)
Plaseboya Kıyasla LS Fark		-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 değeri		0.0002	<0.0001		0.0028	0.0003		<0.0001
UPDRS III (c)								
Başlangıç (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)
LSM değişikliği (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)
Plaseboya Kıyasla LS Fark		-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 değeri		0.0207	0.0010		0.0939	0.0047		0.0514
UPDRS II (c)								
Başlangıç (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)
LSM değişikliği (SH)	-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)
Plaseboya Kıyasla LS Fark		-0.7	-1.1		-0.6	-1.1		-0.4

Çalışma	**016 (24 hafta)**			**016/018 (2 yıl)**			**27919 (SETTLE) (24 hafta)**	
Doz (mg/gün) (a)	**Plasebo**	**Safinamid**		**Plasebo**	**Safinamid**		**Plasebo**	**Safinamid**
		50	**100**		**50**	**100**		**50-100 (d)**
%95 CI		[-1.3, -0.0]	[-1.7, -0.5]		[-1.3, 0.0]	[-1.8, -0.4]		[-0.9, 0.0]
p değeri		0.0367	0.0007		0.0676	0.0010		0.0564
Yanıt veren analizleri (post-hoc) (e) n(%)								
Açık dönemde ≥60 dakika artış	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 değeri		0.0233	0.0122		0.0308	0.1481		0.0013
Açık dönemde ≥60 dakika artış, kapalı dönemde ≥60 dakika azalma ve UPDRS III'te ≥ %30 iyileşme	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 değeri		0.0216	0.0061		0.0671	0.0827		0.0017
CGI-C: oldukça iyileşmiş/çok iyileşmiş hastalar	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 değeri (f)		0.0017	0.0002		0.0962	0.0575		<0.0001

(a) Günlük hedef doz, (b) Ortalama (SS), (c) analiz popülasyonu (mITT); Başlangıçtan Sonlanma Noktasına kadar meydana gelen değişikliğe ilişkin MMRM modeli sabit etkiler olarak tedavi, bölge ve ziyareti, eşdeğişken olarak ise başlangıç değerlerini içermektedir; (d) 100 mg/günlük hedef doz; (e) analiz popülasyonu (mITT); veriler her bir grupta yanıt veren tanımına uyan hasta sayısı (yüzdesi) olarak sunulmaktadır (f) tedavi gruplarının plaseboya kıyasla sergilediği olasılık oranına ilişkin olarak tedavi ve ülkenin sabit etkiler olduğu bir lojistik regresyon modeli kullanılarak gerçekleştirilen ki-kare testi.
SH Standart Hata, SS Standart Sapma, LSM En Küçük Kareler Ortalaması, LS Fark Plaseboya Kıyasla En Küçük Kareler Farkı
mITT Popülasyon: Çalışma 016/018 - Plasebo (n=212), safinamid 50 mg/gün (n=217) ve 100 mg/gün (n=216) ve SETTLE - Plasebo (n=270), safinamid 50-100 mg/gün (n=273).

Pediyatrik popülasyon
Safinamidin farmakodinamik etkileri çocuklarda ve adolesanlarda değerlendirilmemiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler
Genel özellikler
Emilim
Tek ve çoklu oral doz uygulamasının ardından safinamid absorbsiyonu hızlıdır ve açlık koşulları altında doz uygulamasını takip eden 1,8-2,8 saatlik zaman aralığında T_{maks} değerine ulaşılır. Safinamidin oral uygulamanın ardından neredeyse tamamen absorbe edildiğini gösterir şekilde, mutlak biyoyararlanım yüksektir (%95) ve ilk geçiş metabolizması göz ardı

edilebilir düzeydedir. Bu yüksek absorbsiyon safinamidin yüksek permeabiliteye sahip bir madde olarak sınıflandırılmasını sağlamaktadır.

Dağılım
Dağılım hacmi (V_d) yaklaşık olarak 165 L'dir ve bu değer, safinamidin kapsamlı ekstravasküler dağılımını gösterir şekilde, vücut hacminin 2,5 katıdır. Safinamidin düşük klirensli bir madde olarak sınıflandırılmasına neden olacak şekilde, total klirensin 4,6 L/sa olduğu belirlenmiştir.

Safinamidin plazma proteinine bağlanma oranı %88-90'dır.

Biyotransformasyon
İnsanlarda safinamid, ağırlıklı olarak henüz karakterize edilmemiş yüksek kapasiteli amidazlar yoluyla olmak üzere, neredeyse tamamen metabolizma yoluyla elimine edilir (değişmemiş safinamidin üriner ekskresyonunun <%10 olduğu belirlenmiştir). *In vitro* çalışmalar insan hepatositlerinde amidazların inhibisyonunun NW-1153 oluşumunu tamamen baskıladığını göstermiştir. Kanda, plazmada, serumda, simüle edilmiş gastrik sıvıda ve simüle edilmiş intestinal sıvıda bulunan amidaz ve yanı sıra insan karboksilesterazları hCE-1 ve hCE-2, safinamidin NW-1153'e biyotransformasyonundan sorumlu değildir. Amidaz FAAH, NW-1153 oluşumunu yalnızca düşük oranlarda katalize edebilmiştir. Dolayısıyla NW-1153'e dönüşümde diğer amidazların rol oynuyor olması muhtemeldir. Safinamidin metabolizması Sitokrom P450 (CYP) bazlı enzimlere bağımlı değildir.

Metabolit yapısı aydınlatması safinamidin üç metabolik mekanizmasını ortaya çıkarmıştır. Ana mekanizma amid Bölümünün primer metabolit olan safinamid aside (NW-1153) hidrolitik oksidasyonunu içerir. Bir başka mekanizma, *O*-debenzile safinamid (NW-1199) oluşturan eter bağının oksidatif bölünmesini içerir. Son olarak safinamid (minör) veya primer safinamid asit metabolitinin (NW-1153) (majör) amin bağının oksidatif bölünmesi ile *N*-dealkile asit (NW-1689) oluştur. '*N*-dealkile asit' (NW-1689) glukuronik asitle konjügasyona girer ve açil glukuronid ortaya çıkarır. Bu metabolitlerin hiçbiri farmakolojik açıdan aktif değildir.

Safinamid, enzimleri klinik açıdan anlamlı sistemik konsantrasyonlarda indüklüyor veya inhibe ediyor görünmemektedir. *In vitro* metabolizma çalışmaları insanlarda anlamlı olan konsantrasyonlarda (100 mg/günde serbest safinamidin C_{maks} değeri 0,4 µM) anlamlı sitokrom P450, CYP2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ve 3A3/5 indüksiyonu veya inhibisyonu gerçekleşmediğini göstermiştir. Ketokonazol, L-dopa ve CYP1A2 ve CYP3A4 substratları (kafein ve midazolam) ile özel olarak gerçekleştirilmiş olan ilaç-ilaç etkileşimi çalışmalarında safinamidin ya da L-dopa, kafein ve midazolamın farmakokinetiği üzerinde klinik açıdan anlamlı herhangi bir etki tespit edilmemiştir.

Bir kütle dengesi çalışması, kapsamlı metabolizmaya işaret eder şekilde, değişmemiş ^{14}C-safinamidin plazma EAA_{0-24sa} değerinin toplam radyoaktivite EAA_{0-24sa} değerinin yaklaşık %30'unu oluşturduğunu göstermiştir.

Taşıyıcılar
Ön *in vitro* çalışmalar safinamidin P-gp, BCRP, OAT1B1, OAT1B3, OATP1A2 veya OAT2P1 taşıyıcılarının bir substratı olmadığını göstermiştir. Metabolit NW-1153 bir OCT2 veya OAT1 substratı değildir, fakat OAT3 substratıdır. Bu etkileşim NW-1153 klirensini azaltma ve maruziyetini arttırma potansiyeline sahiptir; fakat sistemik NW-1153 maruziyeti düşüktür (ana safinamidin 1/10'u) ve sekonder ve tersiyer metabolitlere metabolize

olduğundan klinik anlamlılığa sahip olması muhtemel değildir.

Safinamid BCRP'yi ince bağırsakta geçici olarak inhibe eder (bkz. Bölüm 4.5). Safinamid 50µM'lik konsantrasyonlarda OATP1A2 ve OATP2P1'i inhibe etmiştir. Safinamidin anlamlı plazma konsantrasyonları önemli düzeyde daha düşüktür, bu nedenle bu taşıyıcıların eş zamanlı uygulanan substratlarıyla klinik açıdan anlamlı bir etkileşim ortaya çıkması muhtemel değildir. NW-1153, 5µM'e varan konsantrasyonlara kadar bir OCT2, MATE1 veya MATE2-K inhibitörü değildir.

Eliminasyon
Safinamid neredeyse tamamen metabolik transformasyona uğrar (uygulanan dozun <%10'u idrarda değişmemiş halde bulunmuştur). Maddeye bağlı radyoaktivite 192 saatin ardından büyük ölçüde idrarla atılmıştır (%76) ve yalnızca az bir miktarı feçesle atılmıştır (%1,5). Toplam radyoaktivitenin terminal eliminasyon yarı ömrünün yaklaşık 80 saat olduğu belirlenmiştir.

Safinamidin eliminasyon yarı ömrü 20 ila 30 saattir. Kararlı duruma bir hafta içinde erişilmektedir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum
Safinamidin farmakokinetiği tekli ve tekrarlı dozların ardından doğrusaldır. Herhangi bir zamana bağımlılık gözlenmemiştir.

Özel popülasyonlar
Karaciğer yetmezliği olan hastalar
Hafif karaciğer hastalığı görülen hastalarda safinamid maruziyeti marjinal düzeyde artış sergilemiştir (AEE'da %30), orta dereceli karaciğer yetmezliği görülen hastalarda ise maruziyet yaklaşık %80 artmıştır (bkz. Bölüm 4.2).

Böbrek yetmezliği olan hastalar
Orta dereceli veya şiddetli renal yetersizlik safinamid maruziyetinde sağlıklı gönüllülerdekine kıyasla değişiklik ortaya çıkarmamıştır (bkz. Bölüm 4.2).

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri
Kemirgenlerde maksimum terapötik dozun uygulandığı hastalarda beklenen sistemik maruziyetin altında kalan bir sistemik maruziyet ortaya çıkaran tekrarlı safinamid dozu uygulamasının ardından retinal dejenerasyon gözlenmiştir. Maymunlarda kemirgenlerdekine veya maksimum insan dozunun uygulandığı hastalardakine kıyasla daha yüksek sistemik maruziyete karşın herhangi bir retinal dejenerasyon gözlenmemiştir.

Hayvanlar üzerinde gerçekleştirilen uzun süreli çalışmalarda konvülsiyonlar gözlenmiştir (plazma EAA değerine göre insanlardaki klinik maruziyetin 1,6 ila 12,8 katı maruziyet). Karaciğer hipertorfisi ve yağ değişiklikleri yalnızca kemirgen karaciğerlerinde insanlardakine benzer maruziyetlerde görülmüştür. Kemirgenlerin (insanlardakine benzer maruziyetlerde) ve maymunların (insanlardaki ile karşılaştırıldığında 12 katın üzerinde daha yüksek maruziyetlerde) ağırlıklı olarak akciğerlerinde fosfolipidoz gözlenmiştir.

Safinamid *in vivo* ve bakteri ve memeli hücrelerinin kullanıldığı çeşitli *in vitro* sistemlerde genotoksik potansiyel sergilememiştir.

Fareler ve sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen karsinojenite çalışmalarından elde edilen

sonuçlar, maksimum terapötik doz verilen hastalarda beklenen sistemik maruziyetin sırasıyla 2,3 ve 4,0 katına varan sistemik maruziyetlerde safinamidle ilişkili tümörijenik potansiyele işaret eden kanıt ortaya koymamıştır.

Dişi sıçanlar üzerinde yürütülen fertilite çalışmaları beklenen insan maruziyetinin 3 katını aşan maruziyetlerde korpora lutea ve implantasyon sayısında azalma olduğunu göstermiştir. Erkek sıçanlar beklenen insan maruziyetinin 1,4 katını aşan maruziyetlerde minör anormal morfoloji ve sperm hücrelerinin hızında azalma sergilemiştir. Erkek sıçanların fertilitesi etkilenmemiştir.

Sıçanlar ve tavşanlar üzerinde gerçekleştirilen embriyo-fetal gelişim çalışmalarında insanlardaki klinik maruziyetin sırasıyla 2 ve 3 kat üzerindeki safinamid maruziyetlerinde malformasyonlar ortaya çıkmıştır. Embriyo-fetal gelişim çalışmalarında safinamidin levodopa/karbidopa ile kombinasyonu ilave etkilere neden olmuştur ve iki tedavinin tek tek uygulanması sırasında görülenden daha yüksek bir fetal iskelet anormalliği insidansı ortaya çıkmıştır.

Sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen bir prenatal ve postnatal gelişim çalışmasında beklenen klinik maruziyete benzeyen doz düzeylerinde yavru ölümleri, midede süt bulunmaması ve neonatal hepatotoksisite gözlenmiştir. Laktasyon sırasında safinamide maruz bırakılan yavru köpeklerde karaciğer üzerindeki toksik etkiler ve buna eşlik eden sarı/turuncu cilt ve kafatası gibi semptomlara ağırlıklı olarak rahim içi maruziyet aracılık etmiştir, anne sütü ile ortaya çıkan maruziyet ise yalnızca küçük bir etki göstermiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz
Krospovidon tip A
Magnezyum stearat
Susuz koloidal silika
Hipromelloz
Makrogol (6000)
Titanyum dioksit (E171)
Demir oksit kırmızı (E172)
Potasyum alüminyum silikat (E555)

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen geçimsizliği yoktur.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30 °C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır. Nemden korumak için orijinal ambalajında muhafaza ediniz.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

30 tabletlik PVC/PVDC/Alüminyum blister ambalajlarda sunulmaktadır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve

“Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Dem İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.
Dem Plaza İnönü Mah.
Kayışdağı Cad. No:172
34755 Ataşehir-İstanbul
Tel: 0216 4284029
Faks: 0216 4284086

8. RUHSAT NUMARASI

2022/226

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 20.04.2022
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ