

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Safinamide STADA 50 mg filmdragerade tabletter
Safinamide STADA 100 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Safinamide Stada 50 mg filmdragerade tabletter.

Varje filmdragerad tablett innehåller safinamidmesilat motsvarande 50 mg safinamid.

Safinamide Stada 100 mg filmdragerade tabletter.

Varje filmdragerad tablett innehåller safinamidmesilat motsvarande 100 mg safinamid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerade tabletter

Safinamide Stada 50 mg filmdragerade tabletter.

Orangefärgad, rund filmdragerad tablett (cirka 7 mm diameter) med metallglänsande yta, präglad med "MS" på ena sidan och "18" på andra sidan.

Safinamide Stada 100 mg filmdragerade tabletter.

Orangefärgad, rund filmdragerad tablett (cirka 9 mm diameter) med metallglänsande yta, präglad med "MS" på ena sidan och "19" på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Safinamide Stada är indicerat för behandling av vuxna patienter med idiopatisk Parkinsons sjukdom som tilläggsterapi till en stabil dos av levodopa (L-dopa) enbart eller i kombination med andra läkemedel mot Parkinsons sjukdom hos patienter i mellan- till sent stadium med symtomfluktuationer.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Behandlingen med safinamid bör inledas med en dos om 50 mg per dag. Denna dagliga dos kan ökas till 100 mg/dag baserat på individuellt kliniskt behov.

Vid missad dos ska följande dos tas på vanlig tidpunkt nästa dag.

Äldre

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter.

Erfarenhet av användning hos patienter över 75 år är begränsad.

Nedsatt leverfunktion

Safinamid är kontraindicerat för patienter med allvarlig nedsättning av leverfunktionen (se avsnitt 4.3).

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt nedsättning av leverfunktionen. Den lägre dosen på 50

mg/dag rekommenderas för patienter med måttlig nedsättning av leverfunktionen. Om patientens tillstånd försämras från måttlig till allvarlig nedsättning av leverfunktionen ska behandlingen med safinamid avbrytas (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för safinamid för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Avsett för oral användning.

Safinamid bör tas med vatten.

Safinamid kan tas med eller utan mat.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig behandling med andra monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Samtidig behandling med petidin (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Användning hos patienter med allvarlig nedsättning av leverfunktionen (se avsnitt 4.2).

Användning hos patienter med albinism, näthinneförtvining, uveit, ärftlig retinopati eller svår progressiv diabetisk retinopati (se avsnitt 4.4 och 5.3).

4.4 Varningar och försiktighet

Allmän varning

Safinamid kan i allmänhet användas tillsammans med selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) i lägsta effektiva dos, med försiktighet för serotonerga symtom. Samtidig användning av safinamid och fluoxetin eller fluvoxamin bör särskilt undvikas, eller om samtidig behandling är nödvändig bör dessa läkemedel användas i låga doser (se avsnitt 4.5). En wash-out period motsvarande 5 halveringstider för tidigare använd SSRI bör övervägas innan insättning av behandling med safinamid.

Minst 7 dagar måste gå mellan utsättning av safinamid och insättning av behandling med MAO-hämmare eller petidin (se avsnitt 4.3 och 4.5).

När safinamid administreras samtidigt med läkemedel som är BCRP-substrat, hänvisas till produktresumén för det relevanta läkemedlet.

Nedsatt leverfunktion

Försiktighet bör iakttas när behandling med safinamid inleds hos patienter med måttlig nedsättning av leverfunktionen. Om patientens tillstånd försämras från måttlig till allvarlig nedsättning av leverfunktionen ska behandlingen med safinamid avbrytas (se avsnitt 4.2, 4.3 och 5.2).

Potential för näthinneförtvining hos patienter med tidigare historia av näthinnesjukdom

Safinamid ska inte administreras till patienter med oftalmologisk historia som skulle leda till ökad risk för potentiella näthinneeffekter (t.ex. familjehistoria av ärftlig näthinnesjukdom eller historia av uveit), se avsnitt 4.3 och 5.3.

Impulskontrollstörningar

Impulskontrollstörningar kan uppträda hos patienter som behandlas med dopaminagonister och/eller dopaminerga behandlingar. Rapporter av impulskontrollstörningar har också observerats med andra MAO-hämmare. Safinamidbehandling har inte förknippats med en ökning av förekomsten av impulskontrollstörningar.

Patienter och vårdgivare ska göras uppmärksamma på de beteendesymtom på impulskontrollstörningar som observerades hos patienter som behandlats med MAO-hämmare, inklusive fall med tvångsmässigt beteende, tvångstankar, patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, impulsivt beteende och tvångsmässigt spenderande eller köpande.

Dopaminerga biverkningar

Då safinamid används som tilläggsbehandling till levodopa kan biverkningarna från levodopa förstärkas, och redan förekommande dyskinesi förvärras, vilket kan kräva en minskning av dosen av levodopa. Denna effekt sågs inte när safinamid användes som tilläggsbehandling till dopaminagonister hos patienter med tidigt skede av Parkinsons sjukdom.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska *in vivo*- och *in vitro*-läkemedelsinteraktioner.

MAO-hämmare och petidin

Safinamid får inte administreras tillsammans med andra MAO-hämmare (inklusive moklobemid) eftersom det kan finnas en risk för icke-selektiv MAO-hämning som kan leda till en hypertonisk kris (se avsnitt 4.3).

Allvarliga biverkningar har rapporterats vid samtidig användning av petidin och MAO-hämmare. Eftersom detta kan vara en klasseffekt är samtidig administrering av safinamid och petidin kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Det har rapporterats läkemedelsinteraktioner vid samtidig användning av MAO-hämmare och sympatomimetiska läkemedel. Med hänsyn till safinamids MAO-hämmande aktivitet krävs försiktighet vid samtidig administrering av safinamid och sympatomimetika, som exempelvis de som finns i avsvällande läkemedel för näsa och svalg eller förkylningsläkemedel som innehåller efedrin eller pseudoefedrin (se avsnitt 4.4).

Dextrometorfan

Det har rapporterats läkemedelsinteraktioner vid samtidig användning av dextrometorfan och icke-selektiva MAO-hämmare. Med hänsyn till safinamids MAO-hämmande aktivitet rekommenderas inte samtidig administrering av safinamid och dextrometorfan, och om samtidig behandling är nödvändig bör det användas med försiktighet (se avsnitt 4.4).

Antidepressiva medel

Samtidig användning av safinamid och fluoxetin eller fluvoxamin bör undvikas (se avsnitt 4.4), denna försiktighet är baserad på förekomsten av allvarliga biverkningar (t.ex. serotonin syndrom), som visserligen är sällsynta men har inträffat när SSRI och dextrometorfan har använts tillsammans med MAO-hämmare. Om samtidig användning av dessa läkemedel är nödvändig bör det ske i lägsta effektiva dos. En behandlingsfri period motsvarande 5 halveringstider för den SSRI som tidigare använts bör övervägas innan behandling med safinamid inleds.

Allvarliga biverkningar har rapporterats vid samtidig användning av selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin-noradrenalinåterupptagningshämmare (SNRI), tricycliska/tetracycliska antidepressiva medel och MAO-hämmare (se avsnitt 4.4). Med hänsyn till safinamids selektiva och reversibla MAO-B-hämmande aktivitet kan antidepressiva medel administreras, men de bör användas i lägsta nödvändiga dos.

Farmakokinetiska *in vivo*- och *in vitro*-läkemedelsinteraktioner

Safinamid kan tillfälligt hämma BCRP *in vitro*. I en läkemedelsinteraktionsstudie hos människa observerades en svag interaktion med rosuvastatin (AUC ökade mellan 1,25 och 2,00 ggr), men ingen signifikant interaktion med diklofenak kunde påvisas. Det rekommenderas att övervaka patienter när safinamid tas tillsammans med läkemedel som är BCRP-substrat (t.ex. rosuvastatin, pitavastatin, pravastatin, ciprofloxacin, metotrexat, topotecan, diklofenak eller glyburid) och att läsa gällande produktresuméer för att fastställa om en dosjustering behövs.

Safinamid elimineras nästan uteslutande genom metabolism, till stor del genom högkapacitetsamidaser som ännu inte har karakteriserats. Safinamid elimineras huvudsakligen i urin. I humanlevermikrosomer (HLM) förefaller N-dealkylationssteget vara katalyserat av CYP3A4, eftersom clearance av safinamid i HLM hämmades av ketokonazol med 90 %.

Safinamid hämmar OCT1 ("organic cation transporter 1") *in vitro* vid kliniskt relevanta portalvenskoncentrationer. Försiktighet bör därför iakttas när safinamid tas samtidigt med läkemedel som är OCT1-substrat och som har ett T_{max} som liknar det för safinamid (2 timmar) (t.ex. metformin, aciklovir, ganciklovir), då det kan leda till en ökad exponering av dessa substrat.

Metaboliten NW-1153 är ett substrat för OAT3 i kliniskt relevanta koncentrationer. Läkemedel som är OAT3-hämmare kan när de ges samtidigt med safinamid minska clearance av NW-1153, vilket innebär att de kan öka dess systemiska exponering. Den systemiska exponeringen för NW-1153 är låg (1/10 av modersubstansen safinamid). Denna potentiella ökning är sannolikt inte kliniskt relevant eftersom NW-1153, den första produkten på den metabola vägen, omvandlas ytterligare till sekundära och tertiära metaboliter.

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Safinamid ska inte ges till fertila kvinnor om inte lämplig preventivmetod används.

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd uppgifter från användning av safinamid hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se 5.3). Safinamid rekommenderas inte under graviditet och till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning

Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska uppgifter hos djur har visat utsöndring av safinamid i mjölk (för ytterligare information se 5.3).

En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Safinamid ska inte användas vid amning.

Fertilitet

Djurstudier tyder på att behandling med safinamid förknippas med biverkningar på reproduktionsförmågan hos honråttor och spermakvaliteten. Hanråttors fertilitet påverkas inte (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Sömnighet och yrsel kan förekomma under behandling med safinamid. Därför bör patienter varnas för att använda farliga maskiner, inklusive motorfordon, tills de är rimligt säkra på att safinamid inte påverkar dem negativt.

4.8 Biverkningar

Resumé av säkerhetsprofilen

Dyskinesi var den vanligaste rapporterade biverkning hos patienter som får safinamid när det tas tillsammans med L-dopa enbart eller tillsammans med andra behandlingar mot Parkinsons sjukdom. Allvarliga biverkningar är känt vid samtidig användning av SSRI, SNRI, tricykliska/tetracykliska antidepressiva läkemedel och MAO-hämmare, t.ex. hypertonisk kris (högt blodtryck, kollaps), neuroleptiskt malignt syndrom (förvirring, svettning, muskelstelhet, hypertermi, CPK-ökning), serotonininsyndrom (förvirring, hypertoni, muskelstelhet, hallucinationer), och hypotoni. Med MAO-hämmare har det rapporterats läkemedelsinteraktioner vid samtidig användning av sympatomimetiska läkemedel.

Impulskontrollstörningar; patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande eller köpande och hetsätning kan uppträda hos patienter som behandlas med dopaminagonister och/eller andra dopaminerga behandlingar.

Biverkningar i tabellform

Tabellen nedan inkluderar alla biverkningar i kliniska prövningar där biverkningarna ansågs relaterade.

Biverkningarna är rangordnade under frekvensrubriker enligt följande konventioner: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$), Sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$), Mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Systemorgan-klass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
Infektioner och infestationer			Urinvägsinfektion	Bronkopneumoni, furunkel, nasofaryngit, pyoderma, rinit, tandinfektion, virusinfektion
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)			Basalcellskarcinom	Akrokordon, melanocytiskt nevus, seborroisk keratos, hudpapillom
Blodet och lymfsystemet			Anemi, leukopeni, onormala röda blodkroppar	Eosinofili, lymfopeni
Metabolism och nutrition			Minskad aptit, hypertriglyceridemi, ökad aptit, hyperkolesterolemi, hyperglykemi	Kakexi, hyperkalemi

Systemorgan-klass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
Psykiatriska tillstånd		Insomnia	Hallucination, depression, onormala drömmar, ångest, förvirringstillstånd, affektiv labilitet, ökad libido, psykotisk störning, rastlöshet, sömnrubbing	Tvångsbeteende, delirium, desorientering, illusion, impulsivt beteende, minskat libido, tvångstankar, paranoia, tidig sädesuttömning, sömnattacker, social fobi, suicidideation
Centrala och perifera nervsystemet		Dyskinesi, sömnighet, yrsel, huvudvärk, Parkinsons sjukdom	Parestesi, balansstörning, hypoestesi, dystoni, huvudobehag, bristfälligt uttal, synkope, kognitiv störning	Onormal koordination, uppmärksamhetsstörning, dysgeusi, hyporeflexi, radikulär smärta, rastlösa ben-syndrom, sederig
Ögon		Katarakt	Dimsyn, skotom, dubbelseende, ljuskänslighet, näthinnesjukdom, bindhinneinflammation, glaukom	Amblyopi, kromatopsi, diabetisk näthinnesjukdom, erytropsi, ögonblödning, ögonsmärta, ögonlocksödem, översynthet, keratit, ökad tårbildning, nattblindhet, papillödem, presbyopi, skelning
Öron och balansorgan			Yrsel	
Hjärtat			Hjärtklappning, takykardi, sinusbradykardi, arytm	Hjärtinfarkt
Blodkär		Ortostatisk hypotoni	Hypertoni, hypotoni, åderbräck	Kärlspasm, arterioskleros, hypertonisk kris
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Hosta, dyspné, rinorré	Bronkialspasm, dysfoni, orofarynxsmärta, orofarynxspasm
Magtarmkanalen		Illamående	Förstoppning, dyspepsi, kräkning, muntorrhet, diarré, buksmärta, magkatarr,	Peptiskt sår, kväljningar, blödning i övre magtarmsystemet

Systemorgan-klass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
			gasbildning, buksvullnad, överdriven salivproduktion, gastroesofageal reflux, aftös stomatit	
Lever och gallvägar				Hyperbilirubinemi
Hud och subkutan vävnad			Hyperhidros, generaliserad pruritus, ljusöverkänslighetsreaktion, erytem	Alopeci, blåsor, kontaktdermatit, dermatos, ekkymos, likenoid keratos, nattsvettningar hudsmärta, pigmenteringsrubbning, psoriasis, seborroisk dermatit
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Ryggsmärta, ledvärk, muskelspasmer, muskelstelhet, smärta i extremiteter, muskelsvaghet, tyngdkänsla	Ankyloserande spondylit, flanksmärta, ledsvullnad, muskuloskeletal smärta, myalgi, nacksmärta, artros, synovialcysta
Njurar och urinvägar			Nokturi, dysuri	Urinträngning, polyuri, pyuri, urintvekan
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Erektill dysfunktion	Benign prostatahyperplasi, bröstsjukdom, bröstsmärta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			Trötthet, asteni, gångstörning, perifert ödem, smärta, värmekänsla	Minskad läkemedelseffekt, läkemedelsintolerans, köldkänsla, allmän olustkänsla, pyrexia, torrhet
Undersökningar			Viktminskning, viktökning, ökat kreatinkinasa i blodet, ökade triglycerider i blodet, ökat blodglukos, ökat blodurea, ökat alkaliskt fosfatasa i blodet, ökat bikarbonat i blodet, ökat kreatinin i blodet, förlängd QT-tid i EKG,	Minskad kalcium i blodet, minskat kalium i blodet, minskat kolesterol i blodet, minskad kroppstemperatur, blåsljud i hjärtat, onormalt belastningstest av hjärtat, minskad hematokrit, minskat hemoglobin, minskad internationell normaliserad kvot

Systemorgan-klass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
			onormalt leverfunktionstest, onormal urinanalys, ökat blodtryck, minskat blodtryck, onormalt diagnostiskt oftalmologiskt test	(International Normalized Ratio, INR), minskat lymfocytantal, minskat trombocytantal, ökat VLD-lipoprotein
Skador och förgiftningar och behandlings-komplikationer		Fall	Fotfraktur	Kontusion, fettemboli, skallskada, munskada, skelettskada
Sociala förhållanden				Spelberoende

Beskrivning av utvalda biverkningar

Dyskinesi förekom tidigt i behandlingen, klassades som ”allvarlig”, ledde till avbrott hos mycket få patienter (cirka 1,5 %), och krävde inte någon dosminskning hos någon patient.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Hos en patient som misstänkts ha konsumerat mer än den dagliga förskrivna dosen på 100 mg under en månad, rapporterades symtom på förvirring, sömnhet, glömska och pupillvidgning. Dessa symtom upphörde efter utsättning av läkemedlet, utan sequelae.

Det förväntade mönstret av händelser eller symtom efter avsiktlig eller oavsiktlig överdosering med safinamid skulle vara de som är relaterade till läkemedlets farmakodynamiska profil: MAO-B-hämning med aktivitetsberoende hämning av Na⁺-kanaler. Symtomen på en onormalt stor MAO-B-hämning (förhöjning av dopaminnivån) kan inkludera hypertoni, ortostatisk hypotoni, hallucinationer, agitation, illamående, kräkning och dyskinesi.

Det finns inget känt motgift mot safinamid eller någon specifik behandling för safinamid-överdosering. Om en överdosering inträffar ska behandlingen med safinamid avbrytas och stödbehandling administreras enligt kliniska indikationer.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid parkinsonism, monoaminoxidas-B hämmare, ATC-kod: N04BD03.

Verkningsmekanism

Safinamid verkar genom både dopaminerga och icke-dopaminerga verkningsmekanismer. Safinamid är en ytterst selektiv och reversibel MAO-B-hämmare som orsakar en ökning av extracellulära nivåer av dopamin i striatum. Safinamid är förknippat med tillståndsberoende hämning av spänningsstyrda natriumkanaler (Na⁺) och modulering av den stimulerade glutamatfrisättningen. Det har inte fastställts i vilken utsträckning de icke-dopaminerga mekanismerna bidrar till den totala effekten.

Farmakodynamisk effekt

Populations-farmakokinetiska (PK) modeller som utvecklats utifrån studier av patienter med Parkinsons sjukdom tyder på att de farmakokinetiska och farmakodynamiska effekterna av safinamid inte var beroende av ålder, kön, vikt, njurfunktion och exponering för levodopa, vilket tyder på att dosjusteringar inte kommer att krävas baserat på dessa variabler.

Poolade analyser av biverkningsdata från placebokontrollerade studier av patienter med Parkinsons sjukdom tyder på att samtidig administrering av safinamid tillsammans med en bred kategori av vanligen använda läkemedel i denna patientpopulation (blodtryckssänkande, betablockerande, kolesterolsänkande, icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel, protonpumphämmare, antidepressiva läkemedel, etc.) inte var förknippat med någon ökad risk för biverkningar. Studierna stratifierades inte för samtidiga läkemedel, och inga randomiserade interaktionsstudier gjordes för dessa läkemedel.

Klinisk effekt

Studier hos patienter med Parkinsons sjukdom i mellan till sent stadium

Safinamids effekt som tilläggsbehandling av patienter med Parkinsons sjukdom i mellan till sent stadium med motoriska fluktuationer som vid tillfället fick L-dopa enbart eller i kombination med andra läkemedel för Parkinsons sjukdom utvärderades i två dubbelblinda, placebokontrollerade studier: Studie SETTLE (Studie 27919; 50-100 mg/dag; 24 veckor) och Studie 016/018 (50 och 100 mg/dag; 2 års dubbelblind, placebokontrollerad studie).

Den primära effektparametern var ändringen från baslinje till slutpunkt i "on tid utan besvärande dyskinesi".

De sekundära effektparametrarna inkluderade off tid, UPDRS II och III (Unified Parkinson's Disease Rating Scale [sammanslagen bedömningsskala för Parkinsons sjukdom] – avsnitt II och III), samt CGIC (Clinical Global Impression of Change [kliniskt övergripande intryck av förändring]).

Både SETTLE- och 016/018-studierna visade på safinamids signifikanta överlägsenhet jämfört med placebo vid måldoserna 50 och 100 mg/dag för de primära samt valda sekundära effektvariablerna, sammandrag i tabellen nedan. Effekten på on tid förblev den samma vid slutet av den 24-månaders dubbelblinda behandlingsperioden för båda safinamiddoserna i jämförelse med placebo.

Studie	016 (24 veckor)			016/018 (2 år)			27919 (SETTLE) (24 veckor)	
Dos (mg/dag) (a)	Placebo	Safinamid		Placebo	Safinamid		Placebo	Safinamid
		50	100		50	100		50-100 (d)
Randomiserad	222	223	224	222	223	224	275	274
Ålder (år) (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)
Parkinsons sjukdoms duration (år) (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)

Studie	016 (24 veckor)			016/018 (2 år)			27919 (SETTLE) (24 veckor)	
Dos (mg/dag) (a)	Placebo	Safinamid		Placebo	Safinamid		Placebo	Safin- amid
		50	100		50	100		50-100 (d)
“On-tid” utan besvärande dyskinesi (h) (c)								
Baslinje (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)
Ändring 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 skillnad vs Placebo		0,5	0,7		0,6	0,7		0,9
95% CI		[0,1; 0,9]	[0,3; 1,0]		[0,1; 1,0]	[0,2; 1,1]		[0,6; 1,2]
p-värde		0,0054	0,0002		0,0110	0,0028		<0,000 1
”Off-tid” (h) (c)								
Baslinje (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)
Ändring 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 skillnad vs placebo		-0,6	-0,7		-0,5	-0,6		-1,0
95% CI		[-0,9; -0,3]	[-1,0; -0,4]		[-0,8; -0,2]	[-0,9; -0,3]		[-1,3; -0,7]
p-värde		0,0002	<0,000 1		0,0028	0,0003		<0,000 1
UPDRS III (c)								
Baslinje (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)
Ändring 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 skillnad vs placebo		-1,6	-2,3		-1,2	-2,1		-0,9
95% CI		[-3,0; -0,2]	[-3,7; -0,9]		[-2,6; 0,2]	[-3,5; -0,6]		[-1,8; 0,0]
p-värde		0,0207	0,0010		0,0939	0,0047		0,0514
UPDRS II (c)								
Baslinje (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)
Ändring 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 skillnad vs placebo		-0,7	-1,1		-0,6	-1,1		-0,4
95% CI		[-1,3; -0,0]	[-1,7; -0,5]		[-1,3; 0,0]	[-1,8; -0,4]		[-0,9; 0,0]
p-värde		0,0367	0,0007		0,0676	0,0010		0,0564
Svararanalyser (post-hoc) (e) n (%)								
”On-tid” ökning ≥60 minuter	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-värde		0,0233	0,0122		0,0308	0,1481		0,0013
≥60 minuters ökning “On- tid” och minskning av “Off- tid” och ≥30 % förbättring 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)

Studie	016 (24 veckor)			016/018 (2 år)			27919 (SETTLE) (24 veckor)	
Dos (mg/dag) (a)	Placebo	Safinamid		Placebo	Safinamid		Placebo	Safinamid 50-100 (d)
		50	100		50	100		
p-värde		0,0216	0,0061		0,0671	0,0827		0,0017
CGI-C: patienter som var mycket/väldigt mycket bättre	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-värde (f)		0,0017	0,0002		0,0962	0,0575		<0,0001

(a) Daglig måldos, (b) Genomsnitt (SD), (c) analyspopulation (mITT); MMRM-modell för ändring från baslinje till slutpunkt inkluderar behandling, region och besök som fasta effekter samt baslinjevärde kovariat; (d) måldos 100 mg/dag, (e) analyspopulation (mITT); data presenteras som antal (procentandel) patienter i varje grupp som uppfyller svarardefinitionen; (f) chi-tvåfördelningstest med oddsfördelningen för behandlingsgrupperna jämfört med placebo och användning av en logistisk regressionsmodell, med fasta effekter för behandling och land. SE Standardfel, SD Standarddeviation, LSM minsta kvadratgenomsnitt, LS skillnad. Minsta kvadratskillnad vs placebo
mITT population: Studie 016/018 - placebo (n = 212), safinamid 50 mg/dag (n = 217) och 100 mg/dag (n = 216) och SETTLE - placebo (n = 270), safinamid 50-100 mg/dag (n = 273).

Paediatric population

De farmakodynamiska effekterna av safinamid har inte undersökts för barn och ungdomar.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Safinamid har snabb absorption efter enstaka och multipel oral dosering, varvid T_{max} nås i tidsintervallet 1,8–2,8 h efter dosering under fastande förhållanden. Den absoluta biotillgängligheten är hög (95 %), vilket visar att safinamid är nästan helt absorberad efter oral administrering och first-pass-metabolism är försumbar. Den höga absorptionen klassificerar safinamid som en substans med hög permeabilitet.

Distribution

Distributionsvolymen (V_{ss}) är cirka 165 l, vilket är 2,5 gånger av kroppsvolymen och tyder på extensiv extravaskulär distribution av safinamid. Total clearance fastställdes till 4,6 l/h, vilket klassificerar safinamid som en substans med låg clearance.

Safinamids plasmaproteinbindning är 88-90 %.

Metabolism

Hos människor elimineras safinamid nästan uteslutande via metabolism (urinutsöndringen av oförändrat safinamid var <10 %) som huvudsakligen sker genom högkapacitetsamidaser som inte ännu har karakteriserats. *In vitro*-experiment visade att hämning av amidaser i humana hepatocyter ledde till fullständig suppression av NW-1153-formationen. Amidaser i blod, plasma, serum, simulerad magvätska och simulerad tarmvätska samt human t karboxylesteras hCE-1 och hCE-2 ligger inte bakom metaboliseringen av safinamid till NW-1153. Amidasen FAAH kunde dock bara katalysera bildningen av NW-1153 i låga tal. Det är därför sannolikt andra amidaser som är inblandade i ombildningen till NW-1153. Safinamids metabolism är inte beroende av enzymer baserade på cytokrom P450 (CYP).

Clearance av metabolitstrukturer avslöjade tre metabola vägar för safinamid. Den huvudsakliga vägen inbegriper hydrolytisk oxidering av amid-delen som leder till den primära metaboliten "safinamid-syra" (NW-1153). En annan väg inbegriper oxidativ klyvning av det eterbindningsformande "O-debensylerat safinamid" (NW-1199). Slutligen bildas den "N-dealkylerade syran" (NW-1689) genom oxidativ klyvning av aminbindningen av antingen safinamid (minor) eller den primära safinamid-syrametaboliten (NW-1153) (major). Den "N-dealkylerade syran" (NW-1689) genomgår konjugation med glukuronsyra och producerar dess acylglukuronid. Ingen av dessa metaboliter är farmakologiskt aktiv.

Safinamid verkar inte signifikant inducera eller hämma enzymer i kliniskt relevanta systemiska koncentrationer. *In vitro*-metabolismstudier har visat att det inte finns någon meningsfull induktion eller hämning av enzymer baserade på cytokrom P450, CYP2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 och 3A3/5 i koncentrationer som är relevanta (C_{max} av fritt safinamid 0,4 μ M vid 100 mg/dag) hos människor. Särskilda läkemedelsinteraktionsstudier utförda med ketokonazol, L-dopa och CYP1A2- och CYP3A4-substrat (koffein och midazolam), visade inga kliniskt signifikanta effekter på farmakokinetiken hos safinamid, eller L-dopa, kaffein och midazolam.

En massbalansstudie visade att plasma-AUC_{0-24h} för det oförändrade ¹⁴C-safinamid stod för ungefär 30 % av det totala radioaktivitets-AUC_{0-24h}, vilket tyder på en extensiv metabolism.

Transportörer

Preliminära *in vitro*-studier har visat att safinamid inte är ett substrat för transportörerna P-gp, BCRP, OAT1B1, OAT1B3, OATP1A2 eller OAT2P1. Metaboliten NW-1153 är inte ett substrat för OCT2, eller OAT1, men den är ett substrat för OAT3. Denna interaktion har en potential för att minska clearance för NW-1153 och öka dess exponering. Den systemiska exponeringen för NW-1153 är dock låg (1/10 av modersubstansen safinamid), och eftersom den metaboliseras till sekundära och tertiära metaboliter saknar den sannolikt all klinisk relevans.

Safinamid hämmar tillfälligt BCRP i tunntarmen (se avsnitt 4.5). Vid koncentrationer på 50 μ M hämmade safinamid OATP1A2 och OATP2P1. De relevanta plasmakoncentrationerna av safinamid är väsentligt lägre, så en kliniskt relevant interaktion med samtidigt administrerade substrat av dessa transportörer är därför osannolik. NW-1153 är inte en hämmare av OCT2, MATE1, eller MATE2-K i koncentrationer på upp till 5 μ M.

Linjäritet/icke-linjäritet

Farmakokinetiken för safinamid är linjär efter enstaka och upprepade doser och den är tidsberoende.

Eliminering

Safinamid genomgår nästan fullständig metabol transformation (<10 % av den administrerade dosen fanns vara oförändrad i urin). Substansrelaterad radioaktivitet utsöndrades till största delen i urin (76 %) och endast i låg utsträckning i fekalier (1,5 %) efter 192 timmar. Den slutliga elimineringshalveringstiden för total radioaktivitet var cirka 80h.

Safinamids elimineringshalveringstid är 20-30 timmar. Steady-state uppnås inom en vecka.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Safinamid-exponering hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion ökade marginellt (30 % i AUC), medan exponeringen hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion ökade med cirka 80 % (se avsnitt 4.2).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Måttlig eller allvarlig nedsättning av njurfunktionen förändrade inte exponeringen för safinamid jämfört med friska patienter (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Näthinneförtvining observerades hos råttor efter upprepad dosering med safinamid, vilket ledde till systemisk exponering som var lägre än den förväntade systemiska exponeringen hos patienter som gavs den maximala terapeutiska dosen. Ingen näthinneförtvining observerades hos apor, trots högre systemisk exponering än hos råttor eller hos patienter vid den maximala dosen hos människa.

Långtidsstudier av djur har visat konvulsioner (1,6 till 12,8 gånger den kliniska exponeringen hos människa, baserat på plasma-AUC). Leverförstoring och fettförändringar har endast observerats i lever hos gnagare vid exponeringar liknande människor. Fosfolipidos observerades huvudsakligen i lungorna hos gnagare (vid exponeringar liknande människor) och hos apor (i exponeringar som var 12 gånger större än hos människor).

Safinamid uppvisade ingen genotoxisk potential i *in vivo*- och i flera *in vitro*-system som använde bakterier eller däggdjursceller.

Resultaten från karcinogenicitetsstudier av möss och råttor visade inga evidens för tumörbildande potential relaterad till safinamid vid systemiska exponeringar upp till mellan 2,3 respektive 4,0 gånger den förväntade systemiska exponeringen hos patienter som ges maximal terapeutisk dos.

Fertilitetsstudier av honrättor visade minskat antal implantationer och gulkroppar vid exponering överskridande 3 gånger den förväntade exponeringen hos människa. Hanrättor visade lindrigt onormal morfologi och minskad hastighet hos sädesceller vid exponeringar över 1,4 gånger den förväntade exponeringen hos människa. Fertiliteten hos hanrättor påverkades inte.

I studier av embryo- och fosterutveckling hos råttor och kaniner inducerades missbildningar vid safinamidexponeringar som var 2 respektive 3 gånger högre än den förväntade exponeringen hos människa. Kombinationen av safinamid med levodopa/karbidopa ledde till tilläggseffekter i studierna av embryo- och fosterutveckling, med en högre incidens av skelettmissbildningar hos foster än vad som observerats med endera behandlingen enbart.

I en studie av pre- och postnatal utveckling hos råttor observerades ungdödlighet, frånvaro av mjölk i magen och neonatal levertoxicitet vid dosnivåer liknande den förväntade kliniska exponeringen. Toxiska effekter på levern och åtföljande symtom som gul-/orangevärgning av skinn och skalle på djurungar som exponeras för safinamid under digivning medieras huvudsakligen via exponering *in utero*, medan direkt exponering via modersmjölken hade en endast lindrig påverkan.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettens kärna

Mikrokristallin cellulosa

Krospovidon typ A

Kiseldioxid, kolloidal vattenfri

Magnesiumstearat

Filmdragering

Hypromellos (E464)

Makrogol 6000 (E1521)

Kaliumaluminumsilikat (E555)

Titandioxid (E171)
Röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PVDC/aluminium blisterförpackningar med 14, 28, 30, 90 och 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

50 mg: 66787
100 mg: 66788

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2025-11-11

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-11-11