

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Safinamida Aurovitas 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Safinamida Aurovitas 100 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Safinamida Aurovitas 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de safinamida equivalente a 65,9 mg de safinamida mesilato.

Safinamida Aurovitas 100 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de safinamida equivalente a 131,8 mg de safinamida mesilato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Safinamida Aurovitas 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Comprimidos recubiertos con película de color naranja, de forma redonda, biconvexo, aproximadamente de 7,1 mm, grabados con “SA” en un lado y “50” en el otro lado.

Safinamida Aurovitas 100 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Comprimidos recubiertos con película de color naranja, de forma redonda, biconvexo, aproximadamente de 9,1 mm, grabados con “SA” en un lado y “100” en el otro lado.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Safinamida Aurovitas está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Parkinson (EP) idiopática como tratamiento complementario a una dosis estable de levodopa (L-dopa) sola o en combinación con otros medicamentos antiparkinsonianos, en pacientes en fase media o avanzada con fluctuaciones.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

El tratamiento con safinamida se debe iniciar con 50 mg diarios. Esta dosis diaria se puede incrementar a 100 mg/día en función de las necesidades clínicas del paciente.

Si se olvida de tomar una dosis, se debe tomar la siguiente dosis al día siguiente a la hora habitual.

Pacientes de edad avanzada

No requiere de ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada.

Existe una experiencia limitada en la administración de safinamida en pacientes mayores de 75 años.

Insuficiencia hepática

El uso de safinamida está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3). No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Para pacientes con insuficiencia hepática moderada se recomienda la dosis más baja de 50 mg/día. Si la insuficiencia hepática del paciente progresa de moderada a grave, se debe interrumpir el tratamiento con safinamida (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal

No requiere de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de safinamida en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía oral.

Safinamida se debe tomar con agua.

Safinamida se puede tomar con o sin alimentos.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Tratamiento concomitante con otros inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO) (ver las secciones 4.4 y 4.5).

Tratamiento concomitante con petidina (ver las secciones 4.4 y 4.5).

Uso en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.2).

Uso en pacientes con albinismo, degeneración retiniana, uveítis, retinopatía hereditaria o retinopatía diabética proliferativa grave (ver las secciones 4.4 y 5.3).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencia general

En general, safinamida se puede utilizar con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs) a la menor dosis eficaz, con precaución debido a los síntomas serotoninérgicos. En concreto, se debe evitar el uso concomitante de safinamida con fluoxetina o fluvoxamina, o si el tratamiento concomitante es necesario, estos medicamentos se deben utilizar en dosis bajas (ver sección 4.5). Debe haber transcurrido un periodo de reposo farmacológico de los ISRS administrados previamente correspondiente a cinco semividas antes de empezar el tratamiento con safinamida.

Debe haber transcurrido un mínimo de 7 días entre la interrupción de safinamida y el inicio del tratamiento con los inhibidores de la MAO o petidina (ver las secciones 4.3 y 4.5).

Cuando safinamida se administre concomitantemente con productos que son sustratos de la BCPR, consultar la ficha técnica de ese medicamento en particular.

Insuficiencia hepática

Se debe iniciar con precaución el tratamiento con safinamida en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Si la insuficiencia hepática del paciente progresa de moderada a grave, se debe interrumpir el tratamiento con safinamida (ver secciones 4.2, 4.3 y 5.2).

Posibilidad de degeneración retiniana en pacientes con historial previo de trastorno retiniano

Safinamida no se debe administrar a pacientes con antecedentes oftalmológicos que puedan aumentar el riesgo de efectos potenciales para la retina (por ejemplo, antecedentes familiares de trastorno retiniano hereditario o antecedentes de uveítis), ver las secciones 4.3 y 5.3.

Trastornos del control de impulsos (TCIs)

Los trastornos del control de impulsos se pueden presentar en pacientes que están recibiendo tratamiento con agonistas dopaminérgicos y/o tratamientos dopaminérgicos. En algunos informes sobre TCIs, se ha observado también con el uso de inhibidores de la MAO. El tratamiento con safinamida no se ha asociado a ningún incremento en la aparición de TCIs.

Se debe informar tanto a los pacientes como a los cuidadores de los síntomas conductuales de los TCI que se han observado en los pacientes que reciben tratamiento con inhibidores de la MAO, incluidos casos de compulsión, pensamientos obsesivos, ludopatía, aumento de la libido, hipersexualidad, comportamiento impulsivo, y de compras y gastos compulsivos.

Efectos adversos dopaminérgicos

Safinamida utilizada como complemento de la levodopa puede potenciar los efectos adversos de la levodopa, y puede agudizar la disquinesia previa, lo cual puede hacer necesario una disminución de la levodopa. Este efecto no se observó cuando se utilizó safinamida como complemento de agonistas de los receptores de la dopamina en los pacientes con EP en fase inicial.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas *in vivo* e *in vitro*

Inhibidores de la MAO y petidina

Safinamida no se debe administrar con otros inhibidores de la MAO (incluidos moclobemida), ya que puede haber un riesgo de inhibición no selectiva de la MAO que puede derivar en una crisis hipertensiva (ver sección 4.3).

Se han notificado reacciones adversas graves derivadas del uso concomitante de petidina e inhibidores de la MAO. Dado que puede ser un efecto de clase, la administración concomitante de safinamida y petidina está contraindicada (ver sección 4.3).

Se han notificado interacciones de medicamentos derivadas del uso concomitante de inhibidores de la MAO y medicamentos simpatomiméticos. En vista de la actividad inhibidora de la MAO de safinamida, la administración concomitante de safinamida con simpatomiméticos, como los presentes en descongestivos nasales y orales o medicamentos para el resfriado que contienen efedrina o pseudoefedrina se debe realizar con precaución (ver sección 4.4).

Dextrometorfano

Se han notificado interacciones de medicamentos derivadas del uso concomitante de dextrometorfano e inhibidores de la MAO no selectivos. En vista de la actividad inhibidora de la MAO de safinamida, no se recomienda la administración simultánea de safinamida con dextrometorfano o, si el tratamiento concomitante es necesario, se debe utilizar con precaución (ver sección 4.4).

Antidepresivos

Se debe evitar el uso concomitante de safinamida con fluoxetina o fluvoxamina (ver sección 4.4). Esta precaución se basa en la aparición, aunque rara, de reacciones adversas graves (por ejemplo, síndrome serotoninico), que se han producido al utilizar ISRSs y dextrometorfano con inhibidores de la MAO. Si el uso concomitante de estos medicamentos es necesario, se debe realizar con la dosis mínima efectiva. Antes de iniciar el tratamiento con safinamida, se debe considerar un periodo de reposo farmacológico correspondiente a 5 semividas del ISRS.

Se han notificado reacciones adversas graves derivadas del uso concomitante de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs), inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSNs), antidepresivos tricíclicos o tetracíclicos e inhibidores de la MAO (ver sección 4.4). En vista de la actividad inhibidora reversible y selectiva de la MAO tipo B de safinamida, se pueden administrar antidepresivos, pero a las dosis mínimas necesarias.

Interacciones farmacocinéticas *in vivo* e *in vitro*

Safinamida puede inhibir de manera transitoria la BCPR *in vitro*. En estudios de interacciones medicamentosas en humanos, se observó una interacción débil con rosuvastatina (incremento del AUC de entre 1,25 y 2,00 veces), pero no se observó interacción significativa con diclofenaco.

Se recomienda vigilar a los pacientes cuando se administre safinamida con otros medicamentos sustratos de la BCPR (por ejemplo, rosuvastatina, pitavastatina, pravastatina, ciprofloxacino, metotrexato, topotecán, diclofenaco o gliburida) y consultar sus fichas técnicas para determinar si es necesario un ajuste de la dosis.

Safinamida se elimina casi exclusivamente mediante el metabolismo, en su mayoría debido a amidasas de alta capacidad que aún no se han caracterizado. La safinamida se elimina sobre todo a través de la orina. En los microsomas hepáticos humanos (MHH), parece que el CYP3A4 cataliza el paso de N-desalquilación, ya que el ketoconazol inhibió el aclaramiento de safinamida en los MHH en un 90 %.

Safinamida inhibe la OCT1 *in vitro* a concentraciones clínicamente relevantes en vena porta. Así pues, se debe tener precaución cuando safinamida se administra de forma conjunta con medicamentos que son sustratos de la OCT1 y tienen una t_{max} similar a safinamida (2 horas) (p. ej., metformina, aciclovir, ganciclovir) ya que, como consecuencia, la exposición a dichas sustancias puede verse incrementada.

El metabolito NW-1153 es un sustrato de OAT3 a concentraciones clínicamente relevantes. Los medicamentos inhibidores de OAT3 administrados de forma concomitante con safinamida pueden reducir la depuración de NW-1153 y, por tanto, aumentar la exposición sistémica. La exposición sistémica de NW 1153 es baja (1/10 de safinamida original). Es muy probable que este crecimiento no tenga relevancia clínica, dado que NW 1153, el primer producto de la vía metabólica, se transforma posteriormente en metabolitos secundarios y terciarios.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

No se debe administrar safinamida a mujeres en edad fértil a menos que se utilicen métodos anticonceptivos adecuados.

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de safinamida en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No se recomienda utilizar safinamida durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia

Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que safinamida se excreta en la leche (para mayor información ver sección 5.3).

No se puede excluir el riesgo para los lactantes. Safinamida no se debe usar durante el periodo de lactancia.

Fertilidad

Los estudios con animales indican que el tratamiento con safinamida está asociado a reacciones adversas en la función reproductora de ratas hembra y la calidad del esperma. La fertilidad de ratas macho no se ve afectada (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Durante el tratamiento con safinamida puede producirse somnolencia y mareo, por lo que los pacientes deben tener precaución a la hora de utilizar máquinas peligrosas, incluidos vehículos con motor, hasta que estén seguros de que safinamida no les afecta negativamente.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La discinesia fue la reacción adversa más frecuente notificada en los pacientes que recibieron tratamiento con safinamida junto con L-dopa sola o en combinación con otros tratamientos antiparkinsonianos.

Se sabe que con el uso concomitante de ISRSs, IRSNs, antidepresivos tricíclicos/tetracíclicos e inhibidores de la MAO se producen reacciones adversas graves, como crisis hipertensivas (hipertensión arterial, síncope), síndrome neuroléptico maligno (confusión, sudoración, hipertonía, hipertermia y aumento del nivel de creatina cinasa), síndrome serotoninico (confusión, hipertensión, rigidez muscular, alucinaciones) e hipotensión. Con los inhibidores de la MAO, se han notificado interacciones farmacológicas con el uso concomitante de medicamentos simpatomiméticos.

Trastornos del control de impulsos; la ludopatía, el aumento de la libido, la hipersexualidad, las compras y los gastos compulsivos, la hiperfagia y comer compulsivamente se pueden manifestar en los pacientes a los que se les está administrando un tratamiento con agonistas de la dopamina y/u otros tratamientos dopaminérgicos.

Tabla de reacciones adversas

La siguiente tabla incluye todas las reacciones adversas que se notificaron en estudios clínicos en los que se consideró que las reacciones adversas estaban relacionadas.

Las reacciones adversas se clasifican por frecuencia mediante las siguientes convenciones: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones			Infección urinaria	Bronconeumonía, forúnculo, nasofaringitis, piodermia, rinitis, infección dental, infección vírica
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)			Carcinoma basocelular	Acrocordón, nevus melanocítico, queratosis seborreica, papiloma cutáneo
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Anemia, leucocitopenia, alteración de los glóbulos rojos	Eosinofilia, linfocitopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Disminución del apetito, hipertrigliceridemia, aumento del apetito, hipercolesterolemia, hiperglucemia	Caquexia, hiperpotasiemia
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	Alucinaciones, depresión, sueños anormales, ansiedad, estado de confusión, inestabilidad afectiva, aumento de la libido, trastorno psicótico, agitación, trastornos del sueño	Compulsiones, delirio, desorientación, ilusiones, comportamiento impulsivo, pérdida de libido, pensamientos obsesivos, paranoia, eyaculación precoz, ataques de sueño, fobia social, ideas de suicidio
Trastornos del sistema nervioso		Discinesia somnolencia, mareos, cefaleas, Parkinson	Parestesia, trastorno del equilibrio, hipoestesia, distonía, malestar cefálico, disartria, síncope, trastorno cognitivo	Coordinación anormal, trastornos de la atención, disgeusia, hiporreflexia, radiculitis, síndrome de las piernas inquietas, sedación

Trastornos oculares		Catarata	Vista nublada, escotoma, diplopía, fotofobia, trastorno de la retina, conjuntivitis, glaucoma	Ambliopía, cromatopsia, retinopatía diabética, eritropsia, hemorragia ocular, dolor ocular, edema del párpado, hipermetropía, queratitis, aumento del lagrimeo, ceguera nocturna, edema de papila, presbicia, estrabismo
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo	
Trastornos cardíacos			Palpitaciones, taquicardia, bradicardia sinusal, arritmia	Infarto de miocardio
Trastornos vasculares		Hipotensión ortostática	Hipertensión, hipotensión, varices	Espasmo arterial, arterioesclerosis, crisis hipertensiva
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Tos, disnea, rinorrea	Broncoespasmo, disfonía, dolor bucofaríngeo, espasmo bucofaríngeo
Trastornos gastrointestinales		Náusea	Estreñimiento, dispepsia, vómitos, sequedad de boca, diarrea, dolor abdominal, gastritis, flatulencia, distensión abdominal, hipersecreción salival, enfermedad por reflujo gastroesofágico, estomatitis aftosa	Úlcera gastroduodenal, peristaltismo, hemorragia digestiva alta
Trastornos hepatobiliares				Hiperbilirrubinemia
Trastornos de la piel y del tejido			Hiperhidrosis, prurito generalizado,	Alopecia, ampolla,

subcutáneo			reacción fotosensible, eritema	dermatitis de contacto, dermatosis, equimosis, queratosis liquenoide, sudores nocturnos, dolor cutáneo, trastornos de pigmentación, psoriasis, dermatitis seborreica
Trastorno musculoesquelético y del tejido conjuntivo			Lumbago, artralgia, espasmos musculares, hipertonía, dolor en las extremidades, debilidad muscular, sensación de pesadez	Espondiloartritis anquilosante, dolor lumbar, inflamación articular, dolor osteomuscular, mialgia, dolor de cuello, artrosis, quiste sinovial
Trastornos renales y urinarios			Nicturia, disuria	Urgencia miccional, poliuria, piuria, disuria inicial
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Disfunción eréctil	Hiperplasia benigna de próstata, trastorno mamario, dolor mamario
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Paresia, astenia, alteración de la marcha, edema periférico, dolor, sensación de calor	Disminución del efecto del fármaco, intolerancia al fármaco, sensación de frío, malestar general, fiebre, xerosis
Exploraciones complementarias			Disminución de peso, aumento de peso, aumento del nivel de creatinina cinasa en sangre, aumento del nivel de triglicéridos en sangre, aumento del nivel de glucosa en sangre, aumento del nivel de urea en sangre, aumento del nivel de	Disminución del nivel de calcio en sangre, disminución del nivel de potasio en sangre, disminución del nivel de colesterol en sangre, aumento de la temperatura corporal, soplo cardíaco, prueba de estrés cardíaco anormal, disminución de hematocrito, hemoglobina baja,

			fosfatasa alcalina en sangre, aumento del nivel de bicarbonato en sangre, aumento del nivel de creatinina en sangre, intervalo QT prolongado, prueba de función renal con resultado anormal, análisis de orina anormal, aumento de tensión arterial, disminución de tensión arterial, diagnóstico anormal de procedimiento oftálmico	disminución del ratio normalizado internacional, disminución del recuento de linfocitos, disminución del recuento de plaquetas, aumento del nivel de lipoproteínas de muy baja densidad
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Caída	Fractura en el pie	Contusión, embolia grasa, traumatismo craneal, lesiones bucales, lesiones esqueléticas
Circunstancias sociales				Apuestas

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

La discinesia se produjo en las fases tempranas del tratamiento. Se notificó como “grave”, lo que llevó a la interrupción del tratamiento en unos cuantos pacientes (1,5 % aproximadamente). No requirió la reducción de la dosis en ningún paciente.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es.

4.9 Sobredosis

En un paciente sospechoso de consumir más de la dosis prescrita de 100 mg/día durante un mes, se notificaron síntomas de confusión, somnolencia, olvidos y pupilas dilatadas. Los síntomas desaparecieron al interrumpir el medicamento, sin dejar secuelas.

El patrón previsto de eventos o síntomas tras una sobredosis intencionada o accidental de safinamida estaría relacionado con su perfil farmacodinámico: inhibición de la MAO tipo B con inhibición dependiente

de la actividad de los canales de Na^+ . Entre los síntomas de una inhibición excesiva de la MAO tipo B (aumento del nivel de dopamina) se incluyen hipertensión, hipotensión postural, alucinaciones, agitación, náuseas, vómitos y discinesia.

No existe ningún antídoto contra safinamida ni ningún tratamiento específico para la sobredosis de safinamida. Si se produce una sobredosis importante, se debe interrumpir el tratamiento con safinamida y se debe administrar un tratamiento complementario según prescripción facultativa.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antiparkinsonianos, inhibidores monoamino oxidasa B, código ATC: N04BD03.

Mecanismo de acción

Safinamida actúa tanto mediante un mecanismo de acción dopaminérgico como no dopaminérgico. Safinamida es un inhibidor reversible y altamente selectivo de la MAO tipo B, que causa un aumento en los niveles extracelulares de la dopamina en el cuerpo estriado. La safinamida se asocia a la inhibición dependiente del estado de los canales de sodio (Na^+) dependientes del voltaje y de la modulación de la liberación estimulada de glutamato. No se ha establecido hasta qué punto los efectos no dopaminérgicos contribuyen al efecto global.

Efectos farmacodinámicos

Los modelos farmacocinéticos poblacionales desarrollados a raíz de estudios de pacientes con enfermedad de Parkinson indican que los efectos farmacocinéticos y farmacodinámicos de safinamida no dependen de la edad, el sexo, el peso, la función renal ni la exposición a levodopa. Esto indica que, en función de estas variables, no es necesario ajustar la dosis.

Los análisis conjuntos de los datos de reacciones adversas procedentes de estudios controlados por placebo de pacientes con enfermedad de Parkinson indican que la administración concomitante de safinamida con una amplia categoría de medicamentos utilizados con frecuencia en esta población de pacientes (antihipertensores, hipocolesterolemiantes betabloqueantes, antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de bombas de protones, antidepresivos, etc.) no se asocia a un mayor riesgo de reacciones adversas. No se estratificaron los estudios para los tratamientos concomitantes. No se realizaron estudios de interacción aleatorizados de estos medicamentos.

Eficacia clínica

Estudios en pacientes con EP en fase media a avanzada

La eficacia de safinamida como tratamiento complementario en pacientes con EP en fase media a avanzada (LSPD), con fluctuaciones motoras, que en la actualidad reciben L-dopa sola o en combinación con otros medicamentos para la EP, se evaluó en dos estudios doble ciego, controlados con placebo: el estudio SETTLE (estudio 27919; con dosis de 50-100 mg/día durante 24 semanas) y el estudio 016/018 (con dosis de 50 y 100 mg/día durante 2 años; estudio doble ciego, controlado con placebo).

La variable principal de eficacia se estableció en el cambio a partir del inicio hasta el final durante el periodo “ON sin discinesia problemática”.

Las variables secundarias de eficacia incluyeron el periodo OFF, UPDRS II y III (Escala Unificada de Evaluación de la Enfermedad de Parkinson, parte II y III) y la ICG-C (impresión clínica global del cambio).

Tanto el estudio SETTLE como los estudios 016/018 indicaron una superioridad significativa de safinamida, en comparación con el placebo, en las dosis establecidas de 50 y 100 mg/día en las variables principal y secundarias seleccionadas de eficacia, tal y como se recoge en la siguiente tabla. El efecto del periodo ON se mantuvo al final de la fase de tratamiento doble ciego de 24 meses con las dos dosis de safinamida en comparación con el placebo.

Estudio	016 (24 semanas)			016/018 (2 años)			27919 (SETTLE) (24 semanas)	
	Placebo	Safinamida		Placebo	Safinamida		Placebo	Safinamida
		50	100		50	100		
Dosis (mg/día) (a)								
Aleatorizados	222	223	224	222	223	224	275	274
Edad (años) (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)
Duración EP (años) (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)
Periodo ON sin discinesia problemática (horas) (c)								
Inicio (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)
Cambio MMC (EE)	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)
Dif. MC frente al placebo		0,5	0,7		0,6	0,7		0,9
95% IC		[0,1, 0,9]	[0,3, 1,0]		[0,1, 1,0]	[0,2, 1,1]		[0,6, 1,2]
Valor-p		0,0054	0,0002		0,0110	0,0028		<0,000 1
Periodo OFF (horas) (c)								
Inicio (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)
Cambio MMC (EE)	-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)
Dif. MC frente al placebo		-0,6	-0,7		-0,5	-0,6		-1,0
95% IC		[-0,9, -0,3]	[-1,0, -0,4]		[-0,8, -0,2]	[-0,9, -0,3]		[-1,3, -0,7]
Valor-p		0,0002	<0,000 1		0,0028	0,0003		<0,000 1
UPDRS III (c)								
Inicio (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)
Cambio MMC (EE)	-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)
Dif. MC frente al placebo		-1,6	-2,3		-1,2	-2,1		-0,9
95% IC		[-3,0, -0,2]	[-3,7, -0,9]		[-2,6, 0,2]	[-3,5, -0,6]		[-1,8, 0,0]
Valor-p		0,0207	0,0010		0,0939	0,0047		0,0514
UPDRS II (c)								

Inicio (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)
Cambio MMC (EE)	-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)
Dif. MC frente al placebo		-0,7	-1,1		-0,6	-1,1		-0,4
95% IC		[-1,3, -0,0]	[-1,7, -0,5]		[-1,3, 0,0]	[-1,8, -0,4]		[-0,9, 0,0]
Valor-p		0,0367	0,0007		0,0676	0,0010		0,0564
Análisis de las personas que responden al tratamiento (post-hoc) (e) n(%)								
Aumento periodo ON ≥ 60 minutos	93 (43,9)	119 (54,8)	121 (56,0)	100 (47,2)	125 (57,6)	117 (54,2)	116 (42,5)	152 (56,3)
Valor-p		0,0233	0,0122		0,0308	0,1481		0,0013
Aumento periodo ON ≥ 60 minutos y descenso periodo OFF y una mejora de la UPDRS III ≥ 30 %	32 (15,1)	52 (24,0)	56 (25,9)	28 (13,2)	43 (19,8)	42 (19,4)	24 (8,8)	49 (18,1)
Valor-p		0,0216	0,0061		0,0671	0,0827		0,0017
ICG-: pacientes que mejoraron bastante/mucho	42 (19,8)	72 (33,2)	78 (36,1)	46 (21,7)	62 (28,6)	64 (29,6)	26 (9,5)	66 (24,4)
Valor-p (f)		0,0017	0,0002		0,0962	0,0575		<0,0001

(a) Dosis diaria establecida, (b) Media (DE), (c) Análisis de la población (mITT): con intención de tratar (ITT) modificada; MMRM: modelo mixto de mediciones repetidas, de las variaciones desde el inicio hasta el final que incluye el tratamiento, la región y la visita como efectos fijos y el valor inicial como covariable; (d) dosis establecida de 100 mg/día; (e) Análisis de la población (mITT); los datos se presentan como el número (porcentaje) de pacientes de cada grupo que entran en la definición de persona que responde; (f) Prueba de la X² de razón de probabilidades de los grupos de tratamiento en comparación con el placebo mediante un modelo de regresión logística con efectos fijos para el tratamiento y el país.

EE: error estándar, DE: desviación estándar, MMC: método de mínimos cuadrados, Dif. de MC: diferencia de mínimos cuadrados frente al placebo

Población mITT: estudio 016/018 - placebo (n=212), safinamida 50 mg/día (n=217) y 100 mg/día (n=216), y estudio SETTLE - placebo (n=270), safinamida 50-100 mg/día (n=273).

Población pediátrica

No se han evaluado los efectos farmacodinámicos de safinamida en niños ni adolescentes.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La absorción de safinamida es rápida tras una dosis oral individual y múltiple. Alcanza la T_{máx} en el intervalo de 1,8-2,8 h tras la dosis en ayunas. La biodisponibilidad absoluta es elevada (95 %), lo que indica que safinamida se absorbe casi por completo tras la administración oral y que el metabolismo de primer paso es insignificante. La alta absorción permite clasificar a safinamida como una sustancia de gran permeabilidad.

Distribución

El volumen de distribución (V_{ss}) es de aproximadamente 165 l, es decir, 2,5 veces el volumen corporal, lo que indica una amplia distribución extravascular de safinamida. Se determinó que el aclaramiento total era de 4,6 l/h, lo que permite clasificar a safinamida como una sustancia de bajo aclaramiento.

La fijación a las proteínas plasmáticas de safinamida es del 88-90 %.

Biotransformación

En los humanos, safinamida se elimina casi exclusivamente a través del metabolismo (la eliminación urinaria de safinamida sin modificar fue <10 %), mediada principalmente por amidasas de alta capacidad, que todavía no se han caracterizado. Los experimentos *in vitro* indicaron que la inhibición de las amidasas en los hepatocitos humanos provocaba la inhibición completa de la formación de NW-1153. Las amidasas presentes en la sangre, el plasma, el suero, los jugos gástricos simulados y los jugos intestinales simulados, así como las carboxilesterasas humanas hCE-1 y hCE-2 no son responsables de la biotransformación de la safinamida en NW-1153. La amidasa de la FAAH pudo catalizar la formación de NW-1153 a bajos niveles. Por tanto, es muy probable que otras amidasas estén involucradas en la conversión a NW-1153. El metabolismo de la safinamida no depende de las enzimas basadas en el citocromo P450 (CYP).

La investigación de la estructura de metabolitos mostró tres vías metabólicas de safinamida. La ruta principal conlleva la oxidación hidrolítica de la porción amídica que deriva en el metabolito principal “ácido de safinamida” (NW-1153). Otra ruta conlleva la descomposición oxidativa del enlace de éter que forma la “safinamida O-desbencilada” (NW-1199). Por último, el “ácido N-desalquilado” (NW-1689) se forma por descomposición oxidativa del enlace de amina de la safinamida (secundario) o el metabolito principal de ácido de safinamida (NW-1153) (principal). El “ácido N-desalquilado” (NW-1689) se conjuga con el ácido glucurónico, lo que produce acil glucurónido. Ninguno de estos metabolitos está activo a nivel farmacológico.

Safinamida no parece producir ni inhibir de forma significativa las enzimas a concentraciones sistémicas con relevancia clínica. Los estudios *in vitro* de metabolismo han indicado que no existe producción ni inhibición significativa del citocromo P450, CYP2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A3/5 en concentraciones relevantes ($C_{\max}$ de safinamida libre 0,4 μM a 100 mg/día) en humanos. Los estudios de interacción entre fármacos realizados con ketoconazol, levodopa y sustratos de CYP1A2 y CYP3A4 (cafeína y midazolam) no detectaron efectos clínicamente significativos en la farmacocinética de safinamida o levodopa, cafeína y midazolam.

Un estudio de equilibrio de masas mostró que el área bajo la curva o $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ plasmática de ^{14}C -safinamida sin modificar representó aproximadamente el 30 % del $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ de radioactividad total, lo que indica un metabolismo rápido.

Transportadores

Estudios preliminares *in vitro* han mostrado que la safinamida no es un sustrato para los transportadores P-gp, BCRP, OAT1B1, OAT1B3, OATP1A2 ni OAT2P1. El metabolito NW-1153 no es un sustrato para OCT2 ni OAT1, pero sí para OAT3. La interacción tiene el potencial de reducir el aclaramiento de NW-1153 y aumentar su exposición; sin embargo, la exposición sistémica de NW-1153 es baja (1/10 de safinamida original) y, dado que se transforma en metabolitos secundarios y terciarios, no es probable que tenga relevancia clínica.

La safinamida inhibe la BCRP de forma transitoria en el intestino delgado (ver sección 4.5). En concentraciones de 50 μM , safinamida inhibió OATP1A2 y OATP2P1. Las concentraciones relevantes en plasma de safinamida son significativamente inferiores, por tanto, es poco probable que se produzca una interacción de relevancia clínica derivada de la administración conjunta de sustratos de estos transportadores. NW-1153 no inhibe OCT2, MATE1 ni MATE2-K en concentraciones de hasta 5 μM .

Linealidad/No linealidad

La farmacocinética de safinamida es lineal después de dosis únicas y repetidas. No se observó dependencia del tiempo.

Eliminación

Safinamida sufre una transformación metabólica prácticamente completa (<10 % de la dosis administrada se encontró sin modificar en la orina). La radioactividad relacionada con la sustancia se excretó en gran medida en la orina (76 %) y en menor medida en las heces (1,5 %) transcurridas 192 horas. La semivida de eliminación final de la radioactividad total fue de aproximadamente 80 horas.

La semivida de eliminación de safinamida es de 20-30 horas. El estado estacionario se alcanza en una semana.

Pacientes con insuficiencia hepática

La exposición a safinamida en pacientes con insuficiencia hepática aumentó ligeramente (30 % del AUC), mientras que en los pacientes con insuficiencia hepática moderada, la exposición se incrementó en un 80 % aproximadamente (ver sección 4.2).

Pacientes con insuficiencia renal

La insuficiencia renal moderada o grave no alteró la exposición a safinamida, en comparación con los sujetos sanos (ver sección 4.2).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Se observó degeneración retiniana en roedores tras dosis repetidas de safinamida que resultó en una exposición general por debajo de la exposición prevista en pacientes que recibieron la dosis terapéutica máxima. No se observó degeneración retiniana en monos a pesar de una exposición general superior a la de roedores, ni en pacientes que recibieron la dosis máxima para humanos.

Los estudios a largo plazo con animales han mostrado convulsiones (de 1,6 a 12,8 veces la exposición clínica humana, basado en el AUC plasmático). Solo se observó hipertrofia hepática y cambios en la grasa del hígado de los roedores a exposiciones similares a las de los humanos. Se observó fosfolipidosis principalmente en los pulmones de roedores (a exposiciones similares a las de los humanos) y de monos (a una exposición 12 veces superior a la exposición en humanos).

Safinamida no presentó potencial genotóxico en sistemas *in vivo* ni en varios *in vitro* con el uso de células de mamíferos o bacterias.

Los resultados obtenidos de los estudios de carcinogenicidad en ratones y ratas no mostraron evidencias de potencial oncogénico relacionado con safinamida con exposiciones sistémicas de hasta 2,3 a 4,0 veces, respectivamente, la exposición general prevista en pacientes que recibieron la dosis terapéutica máxima.

Los estudios de fertilidad en ratas hembra mostraron un número reducido de implantaciones y cuerpos lúteos con exposiciones que exceden el triple de la exposición humana prevista. Las ratas macho mostraron una morfología ligeramente anormal y reducciones en la velocidad de los espermatozoides con exposiciones que superaban en 1,4 veces la exposición humana prevista. No se observaron efectos en la fertilidad de las ratas macho.

En estudios de desarrollo embrio-fetal en ratas y ratones, se produjeron malformaciones con exposiciones a safinamida 2 y 3 veces superiores a la exposición clínica, respectivamente. La combinación de safinamida con levodopa/carbidopa produjo efectos adicionales en los estudios de desarrollo embrionofetales con mayor incidencia de anomalías esqueléticas del feto que las producidas con cualquiera de estos tratamientos aislados.

En un estudio con ratas sobre el desarrollo pre y posnatal, se observaron mortalidad de las crías, ausencia de leche en el estómago y hepatotoxicidad neonatal a niveles de dosis similares a la exposición clínica prevista. Los efectos tóxicos para el hígado y los síntomas concomitantes como cráneo y piel de color naranja o amarillo en crías expuestas a safinamida durante la lactancia se originan principalmente por la exposición en el útero, mientras que la exposición directa a través de la leche de la madre tuvo un efecto poco significativo.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina (Grado 200)
Crospovidona (tipo A)
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio

Material de recubrimiento

Hipromelosa 2910 (3 mPas & 6 mPas)
Silicato de aluminio y potasio/dióxido de titanio/óxido de hierro
Macrogol 6000
Óxido de hierro rojo
Dióxido de titanio

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Safinamida Aurovitas 50 mg y 100 mg comprimidos recubiertos con película está disponible en envases blíster de PVC/PVdC-Aluminio.

Envase blíster: 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 98, 100 y 120 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Aurovitas Spain, S.A.U.
Avda. de Burgos, 16-D
28036 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Safinamida Aurovitas 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG. 90.157
Safinamida Aurovitas 100 mg comprimidos recubiertos con película EFG. 90.156

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Febrero 2025

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2024

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).