

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Xadago 50 mg comprimidos recubiertos con película.
Xadago 100 mg comprimidos recubiertos con película.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Xadago 50 mg comprimidos recubiertos con película.

Cada comprimido recubierto con película contiene safinamida metansulfonato, equivalente a 50 mg de safinamida.

Xadago 100 mg comprimidos recubiertos con película.

Cada comprimido recubierto con película contiene safinamida metansulfonato, equivalente a 100 mg de safinamida.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido)

Xadago 50 mg comprimidos recubiertos con película.

Comprimidos recubiertos con película de color naranja a cobre, redondos, bicóncavos, de 7 mm de diámetro, con brillo metálico, marcados con un “50” en un lado.

Xadago 100 mg comprimidos recubiertos con película.

Comprimidos recubiertos con película de color naranja a cobre, redondos, bicóncavos, de 9 mm de diámetro, con brillo metálico, marcados con un “100” en un lado.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Xadago 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 Xadago 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 es necesario modificar la 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 Xadago 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 Xadago (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal

No es necesario modificar la 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.

Xadago se debe tomar con agua.

Xadago 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, Xadago se puede utilizar con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) a la menor dosis eficaz, con precaución debido a los síntomas serotoninérgicos. En concreto, se debe evitar el uso concomitante de Xadago con fluoxetina o fluvoxamina. 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 Xadago.

Debe haber transcurrido un mínimo de 7 días entre la interrupción de Xadago 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 o el resumen de características del producto de ese medicamento en particular.

Insuficiencia hepática

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

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

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

Trastornos del control de impulsos (TCI)

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 TCI, 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 TCI.

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

Xadago 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 Xadago 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 Xadago 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 Xadago con dextrometorfano. Si el tratamiento concomitante es necesario, se debe utilizar con precaución (ver sección 4.4).

Antidepresivos

Se debe evitar el uso concomitante de Xadago 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 ISRS 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 Xadago, 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 (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), antidepresivos tricíclicos o tetracíclicos e inhibidores de la MAO (ver sección 4.4). En vista de la actividad inhibitoria reversible y selectiva de la MAO tipo B de safinamida, se pueden administrar antidepresivos, pero a las dosis mínimas necesarias.

Interacciones entre safinamida y tiramina

Los resultados de tres estudios de exposición, un estudio con tiramina intravenosa y dos estudios con tiramina oral a corto plazo, junto con los resultados del control de la tensión arterial posprandial en el domicilio de pacientes con EP, no detectaron ninguna elevación clínicamente importante de la tensión arterial. Tres estudios terapéuticos realizados en pacientes con EP sin restricción de tiramina tampoco detectaron ninguna evidencia de potenciación de tiramina. Por lo tanto, Xadago se puede utilizar con seguridad y sin ninguna restricción con respecto a la dieta con tiramina.

Interacciones farmacocinéticas *in vivo* e *in vitro*

No se produjeron efectos en el aclaramiento de safinamida en pacientes con EP que recibieron safinamida como complemento a la L-dopa crónica y/o los agonistas dopaminérgicos. El tratamiento de safinamida no modificó el perfil farmacocinético de la L-dopa en combinación con otros medicamentos.

En un estudio de interacción farmacológica *in vivo* realizado con ketoconazol, no hubo ningún efecto clínicamente significativo en los niveles de safinamida. Los estudios realizados en humanos de evaluación de interacción de safinamida con sustratos de CYP1A2 y CYP3A4 (cafeína y midazolam), no demostraron ningún efecto clínicamente significativo en el perfil farmacocinético de safinamida. Esto concuerda con los resultados de las pruebas *in vitro*, en las que no se observó inhibición ni producción significativa del CYP. Se demostró que las enzimas del CYP juegan un papel poco importante en la biotransformación de la safinamida (ver sección 5.2).

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 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 FT 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 %. En la actualidad no se conocen medicamentos comercializados que provoquen interacciones farmacológicas clínicamente significativas a través de la inhibición o la producción de enzimas de las amidasas.

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 $T_{\text{máx}}$ similar a safinamida (2 horas) (p.e., 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 Xadago a mujeres en edad fértil a menos que se utilicen métodos anticonceptivos adecuados.

Embarazo

No se dispone de datos clínicos de exposición a safinamida en embarazadas. Estudios con animales han mostrado reacciones adversas de la exposición a safinamida durante el embarazo o la lactancia (ver sección 5.3). Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que no se deben quedar embarazadas durante el tratamiento con safinamida. No se debe administrar Xadago durante el embarazo.

Lactancia

Se prevé que safinamida se excrete en la leche, ya que se han detectado reacciones adversas en crías de rata expuestas al fármaco a través de la leche (ver sección 5.3). No se puede excluir el riesgo para los lactantes. Xadago no se debe administrar a mujeres en 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

La influencia de Xadago sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, los pacientes deben tener precaución a la hora de utilizar máquinas peligrosas, incluidos vehículos con motor, hasta que estén seguros de que Xadago no les afecta negativamente.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El perfil global de seguridad de Xadago se basa en el programa de desarrollo clínico aplicado a más de 3000 sujetos, de los que 500 se trataron durante más de 2 años.

Se sabe que con el uso concomitante de ISRS, IRSN, antidepresivos tricíclicos/tetracíclicos e inhibidores de la MAO se producen reacciones adversas graves, como crisis hipertensivas

(hipertensión arterial, síncope), síndrome maligno por neurolepticos (confusión, sudoración, hipertonia, 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 los efectos adversos estaban relacionados.

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).

Sistema de clasificación de órganos	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

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos del sistema nervioso		Discinesia somnolencia, mareos, cefaleas, Parkinson	Parestesia, trastorno del equilibrio, hipoestesia, disonía, 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, reflujo gastroesofágico, aftas	Úlcera gastroduodenal, peristaltismo, hemorragia digestiva alta
Trastornos hepatobiliares				Hiperbilirrubinemia

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Hiperhidrosis, prurito generalizado, reacción fotosensible, eritema	Alopecia, ampolla, dermatitis de contacto, dermatosis, equimosis, queratosis liquenoide, sudores nocturnos, dolor cutáneo, trastornos de pigmentación, psoriasis, dermatitis seborreica
Trastornos musculoesqueléticos 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, osteoartritis, ganglión
Trastornos renales y urinarios			Nicturia, disuria	Urgencia miccional, poliuria, piuria, disuria inicial
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Disfunción eréctil	Adenoma 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 creatina 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 fosfatasa alcalina en	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, resultado de ergometría anormal, disminución del nivel de hematocrito,

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
			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 nivel de hemoglobina, 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 reacciones adversas seleccionadas al medicamento

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. 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 nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

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 Xadago 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 Xadago. 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 esteroides, medicamentos, 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 Xadago como tratamiento complementario en pacientes con EP en fase media a avanzada, 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 impresión clínica global del cambio (ICG-C).

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		
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		<0,0001
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	<0,0001		0,0028	0,0003		<0,0001
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)

Estudio	016 (24 semanas)			016/018 (2 años)			27919 (SETTLE) (24 semanas)	
	Placebo	Safinamida		Placebo	Safinamida		Placebo	Safinamida
		50	100		50	100		
Valor-p		0,0233	0,0122		0,0308	0,1481		0,0013
Aumento periodo ON \geq 60 minutos y descenso periodo OFF y una mejora de la UPDRS III \geq 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-C: 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 lógica 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 ($C_{\text{máx}}$ 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). 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 embrionarios 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
Crospovidona tipo A
Estearato de magnesio
Sílice coloidal anhidra

Recubrimiento

Hipromelosa
Polietilenglicol 6000
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro rojo (E172)
Mica (E555)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

4 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de aluminio/PVC/PVDC de 14, 28, 30, 90 y 100 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases .

6.6. Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial para su eliminación.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Xadago 50 mg comprimidos recubiertos con película.

EU/1/14/984/001

EU/1/14/984/002

EU/1/14/984/003

EU/1/14/984/004

EU/1/14/984/005

Xadago 100 mg. comprimidos recubiertos.

EU/1/14/984/006

EU/1/14/984/007

EU/1/14/984/008

EU/1/14/984/009

EU/1/14/984/010

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

Fecha de la primera autorización: 24 de febrero de 2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico.

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 2
D-73614 Schorndorf
Alemania

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

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPS)

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA: comprimidos recubiertos

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Xadago 50 mg comprimidos recubiertos con película
Safinamida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene safinamida metansulfonato equivalente a 50 mg de safinamida

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

14 comprimidos recubiertos con película
28 comprimidos recubiertos con película
30 comprimidos recubiertos con película
90 comprimidos recubiertos con película
100 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Zambon S.p.A.
Via Lillo del Duca 10
20091 Bresso (MI) - Italia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/14/984/001
EU/1/14/984/002
EU/1/14/984/003
EU/1/14/984/004
EU/1/14/984/005

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

xadago 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Xadago 50 mg comprimidos
safinamida

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Zambon S.p.A.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA: comprimidos recubiertos

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Xadago 100 mg comprimidos recubiertos con película
Safinamida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene safinamida metansulfonato equivalente a 100 mg de safinamida

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

14 comprimidos recubiertos con película
28 comprimidos recubiertos con película
30 comprimidos recubiertos con película
90 comprimidos recubiertos con película
100 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Zambon S.p.A.
Via Lillo del Duca 10
20091 Bresso (MI) - Italia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/14/984/006
EU/1/14/984/007
EU/1/14/984/008
EU/1/14/984/009
EU/1/14/984/010

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

xadago 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Xadago 100 mg comprimidos
safinamida

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Zambon S.p.A.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente
Xadago 50 mg, comprimidos recubiertos con película
Xadago 100 mg, comprimidos recubiertos con película
safinamida

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Xadago y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Xadago
3. Cómo tomar Xadago
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Xadago
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Xadago y para qué se utiliza

Xadago es un medicamento cuyo principio activo es safinamida. Actúa para aumentar el nivel de una sustancia denominada dopamina en el cerebro, que participa en el control del movimiento y está presente en cantidades reducidas en el cerebro de pacientes con enfermedad de Parkinson. Xadago se utiliza para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson en adultos.

En pacientes en fase de media a avanzada de la enfermedad, que experimentan cambios repentinos entre “ON”, con capacidad de moverse, y “OFF”, con dificultades para moverse, se añade Xadago a una dosis estable del medicamento denominado levodopa solo o en combinación con otros medicamentos antiparkinsonianos.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Xadago

No tome Xadago

- Si es alérgico a safinamida o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si está tomando alguna de los siguientes medicamentos:
 - Inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO), como selegilina, rasagilina, moclobamida, fenelcina, isocarboxazida, tranilcipromina (por ejemplo, para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson o la depresión u otros trastornos).
 - Petidina (un potente analgésico).
Debe esperar al menos 7 días entre la interrupción del tratamiento con Xadago antes de empezar el tratamiento con inhibidores de la MAO o petidina.
- Si le han diagnosticado trastornos graves de hígado.
- Si padece algún trastorno ocular que pueda ponerle en riesgo de posibles daños para la retina (las capas sensibles a la luz en la parte posterior de los ojos), por ejemplo, albinismo (falta de

pigmentación en la piel o en los ojos), degeneración retiniana (pérdida de células de la capa sensible a la luz de la parte trasera del ojo), uveítis (inflamación en el interior del ojo), retinopatía heredada (trastornos de la visión heredados) o retinopatía diabética progresiva grave (disminución progresiva de la visión debido a la diabetes).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Xadago.

- Si su médico le ha indicado que padece insuficiencia hepática de leve a moderada.
- Se debe hacer informar a los pacientes y los cuidadores que algunos síntomas conductuales como la compulsión, los pensamientos obsesivos, la ludopatía, el aumento de la libido, la hipersexualidad, los comportamientos impulsivos y las compras y los gastos compulsivos se han comunicado con otros medicamentos para la enfermedad de Parkinson.
- También pueden aparecer movimientos espasmódicos involuntarios o empeorar si se usa Xadago junto a levodopa.

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de Xadago en niños ni adolescentes menores de 18 años debido a la falta de datos sobre seguridad y eficacia en esta población.

Toma de Xadago con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. Consulte con su médico antes de tomar los siguientes medicamentos con Xadago:

- Otros inhibidores de la monoamina oxidasa (MAO) (incluidos medicamentos y productos naturales) (ver sección “No tome Xadago”).
- Petidina (ver sección “No tome Xadago”).
- Remedios contra la tos y el resfriado que contengan dextrometorfano, efedrina o pseudoefedrina.
- Medicamentos denominados inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) que normalmente se utilizan para tratar trastornos de ansiedad y algunos trastornos de personalidad (por ej., fluoxetina o fluvoxamina).
- Medicamentos denominados inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), un tipo de fármacos antidepresivos utilizados en el tratamiento de depresión mayor y otros trastornos del humor, como la venlafaxina.
- Medicamentos sustratos de la BCPR (por ejemplo, rosuvastatina, pitavastatina, pravastatina, ciprofloxacino, metotrexato, topotecán, diclofenaco o gliburida).

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Embarazo

No existe información sobre el uso de Xadago en mujeres embarazadas pero estudios realizados en animales indican efectos dañinos en el feto si se administra durante el embarazo. Por tanto, no se debe usar Xadago durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo adecuado.

Lactancia

Es probable que Xadago pase a la leche materna. Dado que se han observado efectos adversos en crías de rata, no se puede excluir un riesgo para los lactantes. Xadago no se debe utilizar durante el periodo de lactancia.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de Xadago sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, los pacientes deben tener precaución a la hora de utilizar máquinas peligrosas o conducir hasta que estén seguros que Xadago no les afecta de ninguna manera.

Antes de conducir o utilizar máquinas, pida consejo a su médico.

3. Cómo tomar Xadago

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

La dosis de inicio recomendada de Xadago es de un comprimido de 50 mg, que se puede aumentar hasta un comprimido de 100 mg, una vez al día por vía oral con agua. Xadago se puede tomar con o sin alimentos.

Si padece insuficiencia hepática moderada, no debe tomar más de 50 mg al día. Su médico le confirmará si este es su caso.

Si toma más Xadago del que debe

Si ha tomado demasiados comprimidos de Xadago, es posible que desarrolle tensión arterial elevada, ansiedad, confusión, despistes, somnolencia, mareo, sienta náuseas o tenga vómitos o desarrolle movimientos espasmódicos involuntarios. Póngase inmediatamente en contacto con su médico y lleve consigo el envase de Xadago.

Si olvidó tomar Xadago

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Sáltese esa dosis y tome la siguiente dosis cuando la toma normalmente.

Si interrumpe el tratamiento con Xadago

No interrumpa el tratamiento con Xadago sin consultarlo primero con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Se han indicado los siguientes efectos adversos en estudios clínicos controlados con placebo en pacientes con enfermedad de Parkinson en fase media a avanzada (pacientes que toman safinamida como complemento a levodopa sola o en combinación con otros medicamentos antiparkinsonianos):

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas): insomnio, dificultad a la hora de realizar movimientos voluntarios, sensación de sueño, mareo, dolor de cabeza, empeoramiento de la enfermedad de Parkinson, opacidad del cristalino, tensión arterial baja al levantarse, náuseas y caídas.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas): infección urinaria, cáncer de piel, nivel de hierro bajo en sangre, recuento bajo de leucocitos, alteración de los glóbulos rojos, disminución del apetito, niveles elevados de grasa en sangre, aumento del apetito, nivel elevado de azúcar en sangre, ver cosas que no están ahí, sensación de tristeza, sueños anormales, miedo y preocupación, estado de confusión, cambios de humor, mayor interés por el sexo, percepción y pensamientos anormales, agitación, trastornos del sueño, insensibilidad, inestabilidad, pérdida de sensación, contracción muscular anormal duradera, dolor de cabeza, dificultad en el habla, desmayos, memoria anormal, visión borrosa, punto ciego, visión doble, aversión a la luz, trastornos de la capa sensible a la luz en la parte trasera del ojo, enrojecimiento de los ojos, aumento de la presión ocular, sensación de que la habitación gira, sensación de fuertes latidos, latidos rápidos, latidos irregulares, latidos lentos, tensión arterial alta, tensión arterial baja, venas que aumentan de tamaño y se retuercen, tos, dificultad al respirar, goteo nasal, estreñimiento, ardor de estómago, vómitos, sequedad de boca, diarrea, dolor abdominal, acidez de estómago, gases, sensación de estar lleno, babeo, úlceras bucales, sudoración, picor generalizado, sensibilidad a la luz, enrojecimiento de la piel, lumbago, dolor de las articulaciones, calambres, rigidez, dolor en los brazos o las piernas, debilidad muscular, sensación de pesadez, aumento de la micción por las noches, dolor al orinar, dificultad para practicar sexo en los hombres, cansancio, sensación de debilidad, marcha inestable, inflamación de los pies, dolor,

sensación de calor, pérdida de peso, ganancia de peso, análisis de sangre anormal, aumento del nivel de la grasa en sangre, aumento del nivel de azúcar en sangre, electrocardiograma anormal, prueba de función renal con resultado anormal, pruebas de orina anormales, disminución de la tensión arterial, aumento de la tensión arterial, prueba oftálmica anormal, fractura en el pie.

Raras (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas): neumonía, infección en la piel, dolor de garganta, alergia nasal, infección dental, infección vírica, crecimiento/trastornos de piel no cancerosos, anomalías de los glóbulos blancos, pérdida severa de peso, aumento del nivel de potasio en sangre, impulsos incontrolables, obnubilación, desorientación, percepción incorrecta de imágenes, menor interés por el sexo, pensamientos de los que no se puede librar, sensación de que alguien le persigue, eyaculación precoz, necesidad incontrolable de dormir, miedo a las situaciones sociales, pensamientos suicidas, torpeza, facilidad de distracción, pérdida del sentido del gusto, reflejos débiles o lentos, dolor en las piernas que se irradia, ganas continuas de mover las piernas, sensación de sueño, anomalías oculares, disminución progresiva de la visión debido a la diabetes, mayor cantidad de lágrimas, ceguera nocturna, mirada torcida, ataque al corazón, contracción o estrechamiento de los vasos sanguíneos, tensión arterial muy alta, opresión en el pecho, dificultad al hablar, dificultad o dolor al tragar, úlcera gastroduodenal, náuseas, sangrado estomacal, coloración amarillenta de piel y mucosas (ictericia), pérdida del cabello, aparición de ampollas, alergia de piel, trastornos en la piel, cardenales, piel escamosa, sudores nocturnos, dolor en la piel, decoloración de la piel, psoriasis, piel descamada, inflamación de las articulaciones medulares debido a una enfermedad autoinmune, dolor en la espalda, inflamación de las articulaciones, dolor osteomuscular, dolor muscular, dolor de cuello, dolor de articulaciones, quiste en la articulación, necesidad incontrolable de orinar (micción), aumento de la micción, pus en la orina, dificultad para orinar, problemas en la próstata, dolor mamario, disminución del efecto del fármaco, intolerancia al fármaco, sensación de frío, sentirse mal, fiebre, sequedad de la piel, los ojos o la boca, análisis de sangre anormales, soplo cardíaco, pruebas cardíacas anormales, moratones o inflamación después de un traumatismo, bloqueo de los vasos sanguíneos debido a la grasa, traumatismo craneal, lesiones bucales, lesiones esqueléticas, apuestas.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación](#) incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Xadago

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja después de “CAD”.

La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no necesita condiciones especiales de almacenamiento.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Xadago

- El principio activo es safinamida. Cada comprimido contiene 50 o 100 mg de safinamida (como metansulfonato).
- Los demás componentes son:
 - Núcleo del comprimido: celulosa microcristalina, crospovidona tipo A, estearato de magnesio y sílice coloidal anhidra
 - Recubrimiento del comprimido: hipromelosa, polietilenglicol 6000, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro (E172) y mica (E555).

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película de Xadago de 50 mg son de color naranja a cobre, redondos, bicóncavos con brillo metálico y 7 mm de diámetro, marcados con un “50” en un lado del comprimido.

Los comprimidos recubiertos con película de Xadago de 100 mg son de color naranja a cobre, redondos, bicóncavos con brillo metálico y 9 mm de diámetro, marcados con un “100” en un lado del comprimido.

Xadago se suministra en envases que contienen 14, 28, 30, 90 o 100 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Zambon S.p.A.
Via Lillo del Duca 10
20091 Bresso (MI)
Italia
Tel: +39 02665241
Fax: +39 02 66501492
e-mail: info.zambonspa@zambongroup.com

Responsable de la fabricación

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 2
D- 73614 Schorndorf
Alemania

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

Pueden solicitar más información sobre este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien/
Luxembourg/Luxemburg**

Zambon N.V./S.A.
Tél/Tel: + 32 2 777 02 00

France

Zambon France S.A.
Tél: + 33 (0)1 58 04 41 41

**България/Česká republika/Eesti/Eλλάδα/
Hrvatska/Ireland/Ísland/Κύπρος/Latvija/
Lietuva/Magyarország/Malta/Polska/
România/Slovenija/Slovenská republika**

Zambon S.p.A.
Тел./Tel/Τηλ/Σίμι: + 39 02665241

United Kingdom

Profile Pharma Limited
Tel: + 44 (0) 800 0288 942

Italia

Zambon Italia S.r.l.
Tel: + 39 02665241

Danmark/Norge/Suomi/Finland/Sverige

Zambon Sweden, Filial of Zambon Nederland B.V.
Tlf/Puh/Tel: + 47 815 300 30

Nederland

Zambon Nederland B.V.
Tel: + 31 (0)33 450 4370

Deutschland/Österreich

Zambon GmbH
Tel: 00800 92626633

Portugal

Zambon - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 217 600 952 / 217 600 954

España

Zambon, S.A.U.
Tel: + 34 93 544 64 00

Fecha de la última revisión de este prospecto: <{mes AAAA}>.

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.