

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Safinamid MSN 50 mg filmom obložene tablete
Safinamid MSN 100 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Safinamid MSN 50 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg safinamida u obliku safinamidmesilata.

Safinamid MSN 100 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg safinamida u obliku safinamidmesilata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Safinamid MSN 50 mg filmom obložene tablete

Narančasta, okrugla filmom obložena tableta (promjera oko 7 mm) s metalnim sjajem, s utisnutom oznakom „MS“ na jednoj strani i „18“ na drugoj strani.

Safinamid MSN 100 mg filmom obložene tablete

Narančasta, okrugla filmom obložena tableta (promjera oko 9 mm) s metalnim sjajem, s utisnutom oznakom „MS“ na jednoj strani i „19“ na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Safinamid MSN je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s idiopatskom Parkinsonovom bolešću (PB) kao dodatna terapija stabilnoj dozi levodope (L-dopa) same ili u kombinaciji s drugim lijekovima za Parkinsonovu bolest u bolesnika u srednjem do kasnom stadiju s fluktuacijama.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Liječenje safinamidom potrebno je započeti s 50 mg dnevno. Ta se dnevna doza može povećati na 100 mg/dan na temelju individualne kliničke potrebe.

Ako se doza propusti, sljedeću dozu potrebno je uzeti u uobičajeno vrijeme sljedećeg dana.

Stariji bolesnici

Nije potrebna promjena doze u starijih bolesnika.

Iskustvo korištenja safinamida u bolesnika starijih od 75 godina je ograničeno.

Oštećenje jetre

Primjena safinamida u bolesnika s teškim oštećenjem jetre je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). U bolesnika s blagim oštećenjem jetre nije potrebna prilagodba doze. Niža doza od 50 mg/dan se

preporučuje za bolesnike s umjerenim oštećenjem jetre. U slučaju da bolesnici uznapreduju od umjerenog do teškog oštećenja jetre, primjenu safinamida potrebno je prekinuti (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje bubrega

Nije potrebna promjena doze u bolesnika s oštećenjem bubrega.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost safinamida u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema podataka o primjeni u djece.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Safinamid je potrebno uzeti s vodom.

Safinamid se može uzeti s hranom ili bez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Istodobno liječenje s drugim inhibitorima monoaminooksidaze (MAO) (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Istodobno liječenje petidinom (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Primjena u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.2).

Primjena u bolesnika s albinizmom, degeneracijom mrežnice, uveitisom, naslijeđenom retinopatijom ili teškom progresivnom dijabetičkom retinopatijom (vidjeti dijelove 4.4 i 5.3).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Opća upozorenja

Općenito, safinamid se može primjenjivati sa selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina (engl. *selective serotonin re-uptake inhibitors*, SSRI) u najnižoj učinkovitoj dozi, uz oprez za serotoninergičke simptome. Osobito je potrebno izbjegavati istodobnu primjenu safinamida i fluoksetina ili fluvoksamina, a ako je istodobno liječenje neophodno ti se lijekovi moraju koristiti u niskim dozama (vidjeti dio 4.5). Prije uvođenja liječenja safinamidom potrebno je uzeti u obzir razdoblje ispiranja, koje odgovara trajanju 5 poluživota prethodno primijenjenog SSRI-a.

Mora proći najmanje 7 dana između prestanka liječenja safinamidom i početka liječenja MAO inhibitorima ili petidinom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Kada se safinamid primjenjuje istodobno s lijekovima koji su supstrati BCRP-a, pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za taj određeni lijek.

Oštećenje jetre

Potreban je oprez prilikom početka liječenja safinamidom u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre. U slučaju da bolesnici uznapreduju od umjerenog do teškog oštećenja jetre, liječenje safinamidom potrebno je prekinuti (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 5.2).

Moguća degeneracija mrežnice u bolesnika s prethodnom anamnezom bolesti mrežnice

Safinamid se ne smije primjenjivati u bolesnika s anamnezom oftalmološke bolesti koja bi u njih povećala rizik od mogućeg učinka na mrežnicu (npr. obiteljska anamneza nasljedne bolesti mrežnice, ili anamneza uveitisa) vidjeti dijelove 4.3 i 5.3.

Poremećaji kontrole impulsa

Poremećaji kontrole impulsa mogu se pojaviti u bolesnika liječenih agonistima dopamina i/ili dopaminergičkim lijekovima. Neki izvještaji o poremećajima kontrole impulsa primijećeni su i s drugim MAO inhibitorima. Liječenje safinamidom nije povezano s porastom pojave poremećaja kontrole impulsa.

Bolesnici i njegovatelji moraju biti upoznati s bihevioralnim simptomima poremećaja kontrole impulsa koji su uočeni u bolesnika liječenih MAO inhibitorima, uključujući slučajeve kompulzije, opsesivnih misli, patološkog kockanja, povećanog libida, hiperseksualnosti, impulzivnog ponašanja i kompulzivnog trošenja ili kupovanja.

Dopaminergičke nuspojave

Safinamid primijenjen kao dodatna terapija uz levodopu može pojačati nuspojave levodope, a već postojeća diskinezija može se pogoršati, zahtijevajući smanjenje doze levodope. Taj učinak nije uočen kada je safinamid primijenjen kao dodatna terapija uz agoniste dopamina u bolesnika u ranom stadiju PB-a.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

In vivo i in vitro farmakodinamičke interakcije lijekova

MAO inhibitori i petidin

Safinamid se ne smije primjenjivati zajedno s drugim MAO inhibitorima (uključujući moklobemid), jer može postojati rizik od neselektivne MAO inhibicije koja može dovesti do hipertenzivne krize (vidjeti dio 4.3).

Ozbiljne nuspojave prijavljene su pri istodobnoj primjeni petidina i MAO inhibitora. Kako to može biti učinak skupine, istodobna primjena safinamida i petidina je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Postoje izvještaji o interakcijama lijekova prilikom istodobne primjene MAO inhibitora i simpatomimetičkih lijekova. S obzirom na MAO inhibicijsku aktivnost safinamida, istodobna primjena safinamida i simpatomimetika, kao što su oni sadržani u nazalnim i oralnim dekongestivima ili lijekovima za prehladu koji sadrže efedrin ili pseudoefedrin, zahtijeva oprez (vidjeti dio 4.4).

Dekstrometorfan

Postoje izvještaji o interakcijama lijekova prilikom istodobne primjene dekstrometorfana i neselektivnih MAO inhibitora. S obzirom na MAO inhibicijsku aktivnost safinamida, istodobna primjena safinamida i dekstrometorfana se ne preporučuje, a ako je istodobno liječenje neophodno, potrebno ga je primjenjivati s oprezom (vidjeti dio 4.4).

Antidepresivi

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu safinamida i fluoksetina ili fluvoksamina (vidjeti dio 4.4). Ova mjera opreza temelji se na pojavi ozbiljnih nuspojava (npr. serotoniniskog sindroma), koji se, iako rijetko, javlja kada se SSRI-jevi i dekstrometorfan primjenjuju zajedno s MAO inhibitorima. Ako je neophodna, istodobna primjena tih lijekova mora biti u najnižoj učinkovitoj dozi. Prije uvođenja liječenja safinamidom potrebno je uzeti u obzir razdoblje ispiranja, koje odgovara trajanju 5 poluživota prethodno primijenjenog SSRI-ja.

Pri istodobnoj primjeni selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI), inhibitora ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (engl. *serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI), tricikličnih/tetracikličnih antidepresiva i MAO inhibitora (vidjeti dio 4.4) prijavljene su ozbiljne nuspojave. S obzirom na selektivnu i reverzibilnu MAO-B inhibicijsku aktivnost safinamida, antidepresivi se mogu primijeniti, ali u najnižoj potrebnoj dozi.

In vivo i in vitro farmakokinetičke interakcije lijekova

Safinamid može prolazno inhibirati BCRP *in vitro*. U ispitivanjima interakcije među lijekovima u ljudi, uočena je slaba interakcija s rosuvastatinom (AUC povećan između 1,25 i 2,00 puta), ali nije utvrđena značajna interakcija s diklofenakom.

Preporučuje se pratiti bolesnike kada se safinamid uzima s lijekovima koji su supstrati BCRP-a (npr., rosuvastatin, pitavastatin, pravastatin, ciprofloksacin, metotreksat, topotekan, diklofenak ili gliburid) te pogledati njihove sažetke opisa svojstava lijeka kako bi se utvrdilo je li potrebna prilagodba doze.

Safinamid se gotovo isključivo eliminira putem metabolizma, najvećim dijelom amidazama visokog kapaciteta koje još nisu okarakterizirane. Safinamid se eliminira uglavnom urinom. U ljudskim mikrosomima jetre (engl. *human liver microsomes*, HLM), čini se da je korak N-dealkilacije kataliziran s CYP3A4, jer je klirens safinamida u HLM-u inhibiran ketokonazolom za 90%.

Safinamid inhibira OCT1 *in vitro* pri klinički relevantnim koncentracijama u portalnoj veni. Stoga je potreban oprez kada se safinamid uzima istodobno s lijekovima koji su supstrati OCT1 i imaju $T_{\max}$ sličan safinamidu (2 sata) (npr. metformin, aciklovir, ganciklovir) budući da se posljedično može povećati izloženost tim supstratima. Metabolit NW-1153 je supstrat za OAT3 u klinički relevantnim koncentracijama.

Lijekovi koji su inhibitori OAT3 kada se daju istodobno sa safinamidom mogu smanjiti klirens NW-1153, tj., i tako mogu povećati njegovu sistemska izloženost. Sistemska izloženost NW-1153 je niska (1/10 ishodišnjog safinamida). Taj mogući rast najvjerojatnije nije od kliničke važnosti, jer NW-1153, prvi produkt u metaboličkom putu, dalje se transformira u sekundarne i tercijarne metabolite.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi

Safinamid se ženama u reproduktivnoj dobi smije davati samo ako koriste odgovarajuću kontracepciju.

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni safinamida u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Ne preporučuje se koristiti safinamid tijekom trudnoće ni u žena u reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci za životinje pokazali su izlučivanje safinamida u mlijeko (za pojedinosti vidjeti dio 5.3).

Rizik za dojeno dijete ne može se isključiti. Safinamid se ne smije davati tijekom dojenja.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama ukazuju da je liječenje safinamidom povezano s nuspojavama koje se odnose na reproduktivnu sposobnost ženki štakora i kvalitetu sperme. Nema utjecaja na plodnost mužjaka štakora (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Tijekom liječenja safinamidom može doći do pojave somnolencije i omaglice, stoga je bolesnike potrebno upozoriti na oprez pri upravljanju opasnim strojevima uključujući motorna vozila, sve dok nisu razumno sigurni da safinamid ne utječe štetno na njih.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Diskinezija je bila najčešća nuspojava prijavljena kod bolesnika liječenih safinamidom kada se koristio s L-dopom samom ili u kombinaciji s drugim lijekovima za PB.

Poznato je da se ozbiljne nuspojave pojavljuju s istodobnom uporabom SSRI-ja, SNRI-ja, tricikličnih/tetracikličnih antidepresiva i MAO inhibitora, kao što je hipertenzivna kriza (visok krvni tlak, kolaps), neuroleptički maligni sindrom (konfuzija, znojenje, rigidnost mišića, hipertermija, povećanje CPK-a), serotoninški sindrom (konfuzija, hipertenzija, rigidnost mišića, halucinacije) i hipotenzija. U vezi s MAO-inhibitorima bilo je izvještaja o interakciji između lijekova prilikom istodobne uporabe simpatomimetičkih lijekova.

Poremećaji kontrole impulsa; patološko kockanje, povećani libido, hiperseksualnost, kompulzivno trošenje ili kupovanje, prejedanje i kompulzivno jedenje mogu se pojaviti u bolesnika liječenih agonistima dopamina i/ili drugim dopaminergičkim lijekovima.

Tablični popis nuspojava

Tablični prikaz u nastavku uključuje sve nuspojave u kliničkim ispitivanjima gdje su nuspojave smatrane povezanim.

Nuspojave su rangirane prema učestalosti korištenjem sljedećih konvencija: vrlo često ($\geq 1/10$) često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko
Infekcije i infestacije			Infekcija mokraćnog sustava	Bronhopneumonija, furunkul, nazofaringitis, pioderma, rinitis, infekcija zuba, virusna infekcija
Dobroćudne, zloćudne i nespecifirane novotvorine, (uključujući ciste i polipe)			Karcinom bazalnih stanica	Akrohordon, melanocitni nevus, seboroična keratoza, papilom na koži
Poremećaji krvi i limfnog sustava			Anemija, leukopenija, poremećaj crvenih krvnih stanica	Eozinofilija, limfopenija
Poremećaji metabolizma i prehrane			Smanjen apetit, hipertrigliceridemija, povećan apetit, hiperkolesterolemija, hiperglikemija	Kaheksija, hiperkalemija

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko
Psihijatrijski poremećaji		Nesanica	Halucinacije, depresija, poremećeni snovi, anksioznost, konfuzno stanje, afektivna labilnost, pojačan libido, psihotični poremećaj, nemir, poremećaj spavanja	Kompulzije, delirij, dezorijentacija, iluzija, impulzivno ponašanje, gubitak libida, opsesivne misli, paranoja, preuranjena ejakulacija, napadi spavanja, društvene fobije, suicidalne ideje
Poremećaji živčanog sustava		Diskinezija, somnolencija, omaglica, glavobolja, Parkinsonova bolest	Parestezija, poremećaj ravnoteže, hipoestezija, distonija, nelagoda u glavi, dizartrija, sinkopa, kognitivni poremećaj	Poremećena koordinacija, smetnja pažnje, disgeuzija, hiporefleksija, radikularna bol, sindrom nemirnih nogu, sedacija
Poremećaji oka		Katarakta	Zamagljen vid, skotom, diplopija, fotofobija, poremećaj mrežnice, konjuktivitis, glaukom	Ambliopija, kromatopsija, dijabetička retinopatija, eritropsija, krvarenje u oku, bol u oku, edem kapka, hipermetropija, keratitis, pojačano suzenje, noćno sljepilo, edem papile, prezbiopija, strabizam
Poremećaji uha i labirinta			Vrtoglavica	
Srčani poremećaji			Palpitacije, tahikardija, sinusna bradikardija, aritmija	Infarkt miokarda
Krvožilni poremećaji		Ortostatska hipotenzija	Hipertenzija, hipotenzija, varikozne vene	Spazam arterija, arterioskleroza, hipertenzivna kriza
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			Kašalj, dispneja, rinoreja	Bronhospazam, disfonija, orofaringealna bol, orofaringealni spazam

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko
Poremećaji probavnog sustava		Mučnina	Zatvor, dispepsija, povraćanje, suha usta, proljev, bol u abdomenu, gastritis, flatulencija, distenzija abdomena, hipersekrecija slin, bolest gastroezofagealnog refluksa, aftozni stomatitis	Peptički ulkus, dizanje želuca, krvarenje u gornjem dijelu gastrointestinalnog sustava
Poremećaji jetre i žuči				Hiperbilirubinemija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			Hiperhidroza, opći svrbež, reakcija fotoosjetljivosti, eritem	Alopecija, mjehurići, kontaktni dermatitis, dermatoma, ekhimoza, lihenoidna keratoza, noćno znojenje, bolna koža, poremećaj pigmentacije, psorijaza, seboroični dermatitis
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			Bol u leđima, artralgija, spazam mišića, rigidnost mišića, bol u ekstremitetima, slabost u mišićima, osjećaj težine	Ankilozantni spondilitis, bol u boku, oticanje zglobova, mišićno-koštana bol, mialgija, bol u vratu, osteoartritis, sinovijalna cista
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			Noćno mokrenje, dizurija	Hitno mokrenje, poliurija, piurija, otežan početak mokrenja
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			Eretilna disfunkcija	Benigna hiperplazija prostate, poremećaj dojke, bol u dojci
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			Umor, astenija, poremećaj hoda, periferni edem, bol, osjećaj vrućine	Smanjeni učinak lijeka, nepodnošenje lijeka, osjećaj hladnoće, malaksalost, pireksija, kseroza

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko
Pretrage			Smanjena tjelesna težina, povećana tjelesna težina, povišena kreatin fosfokinaza u krvi, povišeni trigliceridi u krvi, povišena glukoza u krvi, povišena urea u krvi, povišena alkalna fosfataza u krvi, povišen bikarbonat u krvi, povišen kreatinin u krvi, produljen QT elektrokardiograma, abnormalni nalaz pretrage funkcije jetre, abnormalni nalaz analize urina, povišeni krvni tlak, sniženi krvni tlak, abnormalni nalaz postupaka očne dijagnostike	Snižen kalcij u krvi, snižen kalij u krvi, snižen kolesterol u krvi, povišena tjelesna temperatura, srčani šum, abnormalni nalaz testa opterećenja srca, snižen hematokrit, snižen hemoglobin, snižen međunarodni normaliziran omjer, smanjen broj limfocita, smanjen broj trombocita, povišen lipoprotein vrlo niske gustoće
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije		Pad	Fraktura stopala	Kontuzija, masna embolija, ozljeda glave, ozljeda usta, ozljeda kostiju
Socijalne okolnosti				Kockanje

Opis odabranih nuspojava

Diskinezija se javila rano u liječenju, ocijenjena je kao „teška“, dovela je do prekida liječenja u vrlo malom broju bolesnika (oko 1,5%) i nije zahtijevala smanjenje doze kod niti jednog bolesnika.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U jednog bolesnika za kojeg se sumnja da je konzumirao više od propisane dnevne doze od 100 mg u trajanju od jednog mjeseca, prijavljeni su simptomi konfuzije, pospanosti, zaboravnosti i proširenih zjenica. Ti simptomi su se prekidom lijeka povukli bez posljedica.

Očekivani slijed događaja ili simptoma nakon namjernog ili slučajnog predoziranja safinamidom bio bi povezan s njegovim farmakodinamičkim profilom: MAO-B inhibicija s inhibicijom ovisnom o aktivnosti Na⁺ kanala. Simptomi pretjerane MAO-B inhibicije (povećanje razine dopamina) mogu

uključivati hipertenziju, posturalnu hipotenziju, halucinacije, agitaciju, mučninu, povraćanje i diskineziju.

Nema poznatog antidota za safinamid ili specifičnog liječenja za predoziranje safinamidom. Ako se dogodi važno predoziranje, liječenje safinamidom mora se prekinuti i potrebno je primijeniti potporno liječenje kako je klinički indicirano.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antiparkinsonici, inhibitori monoaminooksidaze B, ATK oznaka: N04BD03

Mehanizam djelovanja

Safinamid djeluje i dopaminergičkim i nedopaminergičkim mehanizmima djelovanja. Safinamid je visoko selektivni i reverzibilni MAO-B inhibitor koji uzrokuje porast u ekstracelularnim razinama dopamina u striatumu. Safinamid je povezan s inhibicijom ovisnom o stanju natrijskih (Na⁺) kanala reguliranih naponom i modulaciji stimuliranog oslobađanja glutamata. U kojoj mjeri nedopaminergički učinci doprinose ukupnom učinku nije ustanovljeno.

Farmakodinamički učinci

Modeli populacijske farmakokinetike, razvijeni iz ispitivanja u bolesnika s Parkinsonovom bolešću ukazuju da farmakokinetički i farmakodinamički učinci safinamida ne ovise o dobi, spolu, težini, funkciji bubrega i izloženosti levodopi, što ukazuje da neće biti potrebna prilagodba doze na temelju tih varijabli.

Objedinjene analize podataka o štetnim događajima iz placebom kontroliranih ispitivanja bolesnika s Parkinsonovom bolešću ukazuju na to da istodobna primjena safinamida zajedno sa širokom kategorijom uobičajeno primjenjivanih lijekova u populaciji tih bolesnika (antihipertenzivi, beta blokatori, lijekovi za snižavanje kolesterola, nesteroidni protuupalni lijekovi, inhibitori protonske pumpe, antidepresivi, itd.) nije povezana s povećanim rizikom za štetne događaje. Ispitivanja nisu stratificirana za prateće lijekove i nisu provedena randomizirana ispitivanja interakcije za te lijekove.

Klinička djelotvornost

Ispitivanja na PB bolesnicima u srednjem do kasnom stadiju

Djelotvornost safinamida kao dodatka liječenju u srednjem do kasnom stadiju PB bolesnika s fluktuacijama motorike, koji trenutno primaju L-dopu samu ili u kombinaciji s drugim PB lijekovima, procijenjena je u dva dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja: Ispitivanje SETTLE (Ispitivanje 27919; 50 - 100 mg/dan; 24 tjedna) i Ispitivanje 016/018 (50 i 100 mg/dan; dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje u trajanju od 2 godine).

Parametar primarne djelotvornosti bio je promjena od početne vrijednosti do ishoda u „ON razdoblju bez problematične diskinezije“.

Parametar sekundarne djelotvornosti uključivao je OFF razdoblje, dijelove II i III ujedinjene ljestvice za ocjenu Parkinsonove bolesti (engl. *Unified Parkinson's Disease Rating Scale – sections II and III*) i ljestvicu Općeg kliničkog dojma promjene (engl. *Clinical Global Impression of Change, CGI-C*)

Oba ispitivanja, i SETTLE i 016/018, pokazala su značajnu superiornost safinamida u usporedbi s placebom, u ciljanim dozama od 50 i 100 mg/dan za primarnu i odabranu sekundarnu varijablu djelotvornosti, kako je sažeto u tablici u nastavku. Učinak ON razdoblja održavan je na kraju razdoblja dvostruko slijepog liječenja u trajanju od 24 mjeseca za obje doze safinamida u usporedbi s placebom.

Ispitivanje	016 (24 tjedna)			016/018 (2 godine)			27919 (SETTLE) (24 tjedna)	
Doza (mg/dan) (a)	placebo	safinamid		placebo	safinamid		placebo	safinamid
		50	100		50	100		50-100 (d)

Ispitivanje	016 (24 tjedna)			016/018 (2 godine)			27919 (SETTLE) (24 tjedna)	
Doza (mg/dan) (a)	placebo	safinamid		placebo	safinamid		placebo	safinamid
		50	100		50	100		50-100 (d)
Randomizirano	222	223	224	222	223	224	275	274
Dob (godine) (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)
Trajanje PB-a (godine) (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)
ON razdoblje bez problematične diskinezije (sati) (c)								
Početna vrijednost (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)
Promjena LSM (SE)	0,5 (0,2)	1,0 (0,2)	1,2 (0,2)	0,8 (0,2)	1,4 (0,2)	1,5 (0,2)	0,6 (0,1)	1,4 (0,1)
LS razl. naspram placebo		0,5	0,7		0,6	0,7		0,9
95% CI		[0,1, 0,9]	[0,3, 1,0]		[0,1, 1,0]	[0,2, 1,1]		[0,6, 1,2]
p-vrijednost		0,0054	0,0002		0,0110	0,0028		< 0,0001
OFF razdoblje (sati) (c)								
Početna vrijednost (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)
Promjena LSM (SE)	-0,8 (0,20)	-1,4 (0,20)	-1,5 (0,20)	-1,0 (0,20)	-1,5 (0,19)	-1,6 (0,19)	-0,5 (0,10)	-1,5 (0,10)
LS razl. naspram placebo		-0,6	-0,7		-0,5	-0,6		-1,0
95% CI		[-0,9, -0,3]	[-1,0, -0,4]		[-0,8, -0,2]	[-0,9, -0,3]		[-1,3, -0,7]
p-vrijednost		0,0002	<0,000 1		0,0028	0,0003		<0,0001
UPDRS III (c)								
Početna vrijednost (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)
Promjena LSM (SE)	-4,5 (0,83)	-6,1 (0,82)	-6,8 (0,82)	-4,4 (0,85)	-5,6 (0,84)	-6,5 (0,84)	-2,6 (0,34)	-3,5 (0,34)
LS razl. naspram placebo		-1,6	-2,3		-1,2	-2,1		-0,9

95% CI		[-3,0, -0,2]	[-3,7, -0,9]		[-2,6, 0,2]	[-3,5, -0,6]		[-1,8, 0,0]
p-vrijednost		0,0207	0,0010		0,0939	0,0047		0,0514
UPDRS II (c)								
Početna vrijednost (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)
Promjena LSM (SE)	-1,2 (0,4)	-1,9 (0,4)	-2,3 (0,4)	-1,4 (0,3)	-2,0 (0,3)	-2,5 (0,3)	-0,8 (0,2)	-1,2 (0,2)
LS razl. naspram placebo		-0,7	-1,1		-0,6	-1,1		-0,4
Ispitivanje	016 (24 tjedna)			016/018 (2 godine)			27919 (SETTLE) (24 tjedna)	
Doza (mg/dan) (a)	placebo	safinamid		placebo	safinamid		placebo	safinamid
		50	100		50	100		50-100 (d)
95% CI		[-1,3, -0,0]	[-1,7, -0,5]		[-1,3, 0,0]	[-1,8, -0,4]		[-0,9, 0,0]
p-vrijednost		0,0367	0,0007		0,0676	0,0010		0,0564
Analiza ispitanika s odgovorom (post-hoc) (e) n(%)								
Produljenje ON razdoblja ≥ 60 minuta	93 (43,9)	119 (54,8)	121 (56,0)	100 (47,2)	125 (5 7,6)	117 (5 4,2)	116 (42,5)	152 (56,3)
p-vrijednost		0,0233	0,0122		0,0308	0,1481		0,0013
≥ 60 minuta produljenje ON razdoblja i skraćivanje OFF razdoblja i ≥ 30% poboljšanja UPDRS III	32 (15,1)	52 (24,0)	52 (24,0)	52 (24,0)	43 (19,8)	42 (19,4)	24 (8,8)	49 (18,1)
p-vrijednost		0,0216	0,0061		0,0671	0,0827		0,0017
CGI-C: bolesnici koji su se mnogo/vrlo mnogo poboljšali	42 (19,8)	72 (33,2)	78 (36,1)	46 (21,7)	62 (28,6)	64 (29,6)	26 (9,5)	66 (24,4)
p-vrijednost (f)		0,0017	0,0002		0,0962	0,0575		<0,0001

(a) Dnevna ciljana doza; (b) Srednja vrijednost (SD); (c) analiza populacije (mITT, engl. *modified intention-to-treat*); MMRM model (engl. *mixed effects model repeated measures*) za promjenu od početne vrijednosti do ishoda uključuje liječenje, regiju i posjetu kao fiksne učinke, a početnu vrijednost kao kovarijatu; (d) ciljana doza od 100 mg/dan; (e) analiza populacije (mITT); podaci su predstavljeni kao broj (postotak) bolesnika u svakoj skupini koji ispunjavaju definiciju ispitanika s odgovorom; (f) hi-kvadrat test omjera izgleda liječenih skupina u usporedbi s placebo primjenom modela logističke regresije s fiksnim učincima liječenja i zemljom. SE (engl. *Standard Error*) standardna greška, SD (engl. *Standard Deviation*) standardna devijacija, LSM (engl. *Least Square Mean*) srednja vrijednost procijenjena metodom najmanjih kvadrata, LS razl. razlika najmanjeg kvadrata naspram placebo mITT populacija: Ispitivanje 016/018 - placebo (n = 212), safinamid 50 mg/dan (n = 217) i 100 mg/dan (n = 216) i SETTLE - placebo (n = 270), safinamid 50 - 100 mg/dan (n = 273).

Pedijatrijska populacija

Farmakodinamički učinci safinamida nisu procijenjeni u djece i adolescenata.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Apsorpcija safinamida je brza nakon jednog i više peroralnih doziranja, dostižući T_{max} u rasponu vremena od 1,8 - 2,8 h nakon doziranja natašte. Apsolutna bioraspoloživost je visoka (95%), što pokazuje da se safinamid gotovo u potpunosti apsorbira nakon peroralne primjene i metabolizam prvog prolaza je zanemariv. Visoka apsorpcija klasificira safinamid kao visoko propusnu tvar.

Distribucija

Volumen distribucije (V_{ss}) je oko 165 l, što je 2,5 puta volumen tijela i ukazuje na opsežnu ekstravaskularnu distribuciju safinamida. Ukupan klirens određen je u vrijednosti od 4,6 l/h što klasificira safinamid kao tvar niskog klirensa.

Vezivanje safinamida na proteine plazme je 88 - 90%.

Biotransformacija

U ljudi, safinamid se gotovo isključivo eliminira metabolizmom (ekskrecija nepromijenjenog safinamida urinom bila je <10%) posredovanim prvenstveno amidazama visokog kapaciteta, koje još uvijek nisu okarakterizirane. In vitro eksperimenti pokazuju da je inhibicija amidaza u humanih hepatocita dovela do potpunog potiskivanja stvaranja NW-1153. Amidaza prisutna u krvi, plazmi, serumu, simuliranoj želučanoj tekućini i simuliranoj crijevnoj tekućini, kao i ljudske karboksilesteraze hCE-1 i hCE-2 nisu odgovorne za biotransformaciju safinamida u NW-1153. Amidaza FAAH mogla je katalizirati stvaranje NW-1153 samo u niskim stopama. Stoga, druge amidaze su vjerojatno uključene u pretvorbu u NW-1153. Metabolizam safinamida ne ovisi o enzimima citokroma P450 (CYP).

Rasvjetljavanje strukture metabolita otkrilo je tri metabolička puta safinamida. Glavni put uključuje hidrolitičku oksidaciju amidne skupine što vodi prema primarnom metabolitu „safinamidnoj kiselini“ (NW-1153). Drugi put uključuje oksidativno cijepanje eterske veze stvarajući „O-debenziliran safinamid“ (NW-1199). Konačno „N-dealkilirana kiselina“ (NW-1689) stvara se oksidativnim cijepanjem aminske veze ili safinamida (manje) ili primarnog metabolita safinamidne kiseline (NW-1153) (znatno). „N-dealkilirana kiselina“ (NW-1689) podliježe konjugaciji s glukuronskom kiselinom dajući svoj acil glukuronid. Niti jedan od tih metabolita nije farmakološki aktivan.

Izgleda da safinamid značajno ne inducira i ne inhibira enzime u klinički relevantnim sistemskim koncentracijama. *In vitro* ispitivanja metabolizma pokazala su da ne postoji značajna indukcija ili inhibicija citokroma P450, CYP2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A3/5 u koncentracijama koje su relevantne ($C_{\max}$ slobodnog safinamida 0,4 μM kod 100 mg/dan) u ljudi. Namjenska ispitivanja interakcija između lijekova provedena s ketokonazolom, L-dopom i supstratima CYP1A2 i CYP3A4 (kofein i midazolam), nisu otkrila nikakve klinički značajne učinke na farmakokinetiku safinamida ili L-dope, kofeina i midazolama.

Ispitivanje masene bilance pokazalo je da $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ nepromijenjenog ^{14}C -safinamida u plazmi čini oko 30% $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ ukupne radioaktivnosti, ukazujući na opsežan metabolizam.

Transporteri

Preliminarna *in vitro* ispitivanja pokazala su da safinamid nije supstrat za transportere P-gp, BCRP, OAT1B1, OAT1B3, OATP1A2 ili OAT2P1. Metabolit NW-1153 nije supstrat za OCT2 ili OAT1, ali je supstrat za OAT3. Ta interakcija ima potencijal smanjivanja klirensa NW-1153 i povećanja njegove izloženosti; međutim, sistemska izloženost NW-1153 je niska (1/10 ishodišnog safinamida), a kako se metabolizira u sekundarne i tercijarne metabolite, malo je vjerojatno da će biti od kliničke važnosti.

Safinamid prolazno inhibira BCRP u tankom crijevu (vidjeti dio 4.5). Pri koncentracijama od 50 μM , safinamid je inhibirao OATP1A2 i OATP2P1. Relevantne koncentracije safinamida u plazmi su znatno manje, stoga su klinički relevantne interakcije s istovremeno primjenjivanim supstratima tih transportera malo vjerojatne. NW-1153 nije inhibitor OCT2, MATE1 ili MATE2-K do koncentracije od 5 μM .

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika safinamida je linearna nakon jedne i ponovljenih doza. Nije uočena vremenska ovisnost.

Eliminacija

Safinamid prolazi gotovo potpunu metaboličku transformaciju (<10% primijenjene doze pronađeno je nepromijenjeno u urinu). Radioaktivnost povezana s tvari se velikim dijelom izlučuje urinom (76%), a samo u manjoj mjeri fecesom (1,5%) nakon 192 sata. Terminalni poluvijek eliminacije ukupne radioaktivnosti bio je otprilike 80 sati.

Poluvijek eliminacije safinamida je 20 - 30 sati. Stanje dinamičke ravnoteže postignuto je u roku od jednog tjedna.

Bolesnici s oštećenjem jetre

Izloženost safinamidu u bolesnika s blagom bolešću jetre neznatno se povećala (30% u AUC-u), dok je u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre izloženost povećana za oko 80% (vidjeti dio 4.2).

Bolesnici s oštećenjem bubrega

Umjereno ili teško oštećenje bubrega nije promijenilo izloženost safinamidu u usporedbi sa zdravim ispitanicima (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Degeneracija mrežnice uočena je u glodavaca nakon ponovljenih doziranja safinamida što je rezultiralo sistemskom izloženošću ispod očekivane sistemske izloženosti u bolesnika koji su primili maksimalnu terapijsku dozu. Degeneracija mrežnice nije uočena u majmuna usprkos većoj sistemskoj izloženosti nego u glodavaca ili u bolesnika na maksimalnoj ljudskoj dozi.

Dugoročna ispitivanja na životinjama pokazala su konvulzije (pri kliničkoj izloženosti 1,6 do 12,8 puta većoj od one u ljudi, na temelju AUC-a u plazmi). Hipertrofija jetre i masne promjene uočene su samo u jetri glodavaca pri izloženosti sličnoj onoj u ljudi. Fosfolipidi su uglavnom uočeni u plućima glodavaca (pri izloženostima sličnima izloženosti u ljudi) i u majmuna (pri izloženostima 12 puta većima od one u ljudi).

Safinamid nije pokazao genotoksični potencijal ni u *in vivo* ni u nekoliko *in vitro* sustava koji koriste bakterije ili stanice sisavaca.

Rezultati dobiveni iz ispitivanja kancerogenosti u miševa i štakora nisu pokazali dokaze tumorogenog potencijala povezanog sa safinamidom pri sistemskim izloženostima od 2,3 do 4,0 puta većima od očekivane sistemske izloženosti u bolesnika koji su primili maksimalnu terapijsku dozu.

Ispitivanja plodnosti u ženki štakora pokazala su smanjen broj implantacija i žutog tijela pri izloženostima 3 puta većima od očekivane izloženosti u ljudi. Mužjaci štakora pokazali su manju abnormalnu morfologiju i smanjenu brzinu stanica sperme, pri izloženostima 1,4 puta većima od očekivane izloženosti u ljudi. Nije bilo učinka na plodnost mužjaka štakora.

U ispitivanjima embriofetalnog razvoja u štakora i kunića inducirane su malformacije pri izloženosti safinamidu 2 odnosno 3 puta iznad kliničke izloženosti u ljudi. Kombinacija safinamida s levodopom/karbidopom rezultirala je aditivnim učincima u ispitivanjima embriofetalnog razvoja s višom incidencijom fetalnih koštanih abnormalnosti nego što je uočeno u samostalnom liječenju.

U ispitivanju prenatalnog i postnatalnog razvoja štakora, mortalitet mladunaca, odsustvo mlijeka u trbuhu i neonatalna hepatotoksičnost uočeni su pri dozama sličnim očekivanoj kliničkoj izloženosti. Toksični učinci na jetru i prateći simptomi kao žuta/narančasta koža i lubanja, u mladunaca izloženih safinamidu tijekom dojenja posredovani su uglavnom izloženošću *in utero*, dok je izloženost preko majčinog mlijeka imala samo manji utjecaj.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

celuloza, mikrokristalična
krospovidon vrste A
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

Filmska ovojnica:

hipromeloza (E464)
makrogol 6000 (E1521)
mica (E555)
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, crveni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/PVDC/Al blisteri koji sadrže 14, 28, 30, 90 ili 100 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

MSN Labs Europe Limited,
KW20A, Corradino Park,
Paola PLA 3000,
Malta

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Safinamid MSN 50 mg filmom obložene tablete: HR-H-959699543

Safinamid MSN 100 mg filmom obložene tablete: HR-H-711858947

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 17.04.2025.

Datum obnove odobrenja: / -

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

-