

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Safinamide AB 50 mg filmomhulde tabletten
Safinamide AB 100 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Safinamide AB 50 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg safinamide equivalent aan 65.9 mg safinamidemesylaat.

Safinamide AB 100 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg safinamide equivalent aan 131.8 mg safinamidemesylaat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Safinamide AB 50 mg filmomhulde tabletten

Oranje gekleurde, ronde, biconvexe, ongeveer 7,1 mm, filmomhulde tabletten met “SA” in reliëf aan de ene kant en “50” aan de andere kant.

Safinamide AB 100 mg filmomhulde tabletten

Oranje gekleurde, ronde, biconvexe, ongeveer 9,1 mm, filmomhulde tabletten met “SA” in reliëf aan de ene kant en “100” aan de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Safinamide AB is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen met idiopathische ziekte van Parkinson (PD) als toevoeging aan een stabiele dosis levodopa (L-dopa) alleen of in combinatie met andere geneesmiddelen voor de ziekte van Parkinson bij patiënten die fluctueren tussen het midden- en late stadium.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De behandeling met safinamide dient met 50 mg per dag begonnen te worden. Deze dagelijkse dosis kan verhoogd worden tot 100 mg per dag op grond van de individuele klinische behoefte.

Als er een dosis wordt gemist, moet de volgende dosis de volgende dag op de gebruikelijke tijd ingenomen worden.

Ouderen

Voor oudere patiënten hoeft de dosis niet te worden aangepast.

De ervaring met gebruik van safinamide bij patiënten ouder dan 75 jaar is beperkt.

Verminderde leverfunctie

Het gebruik van safinamide is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.3). De dosis hoeft niet te worden aangepast bij patiënten met een licht verminderde leverfunctie. De lagere dosis van 50 mg per dag wordt aanbevolen bij patiënten met een matig verminderde leverfunctie. Als de leverfunctie van de patiënt van matig naar ernstig afneemt, moet met safinamide gestopt worden (zie rubriek 4.4).

Verminderde nierfunctie

De dosis hoeft niet te worden aangepast voor patiënten bij wie de nierfunctie is verminderd.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van safinamide bij kinderen en jongeren onder de 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik

Safinamide moet met water ingenomen worden

Safinamide kan met of zonder voedsel ingenomen worden

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Gelijktijdige behandeling met andere monoamine-oxidaseremmers (MAO-remmers) (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Gelijktijdige behandeling met pethidine (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Gebruik door patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.2).

Gebruik door patiënten met albinisme, retinadegeneratie, uveïtis, erfelijke retinopathie of ernstige progressieve diabetische retinopathie (zie rubriek 4.4 en 5.3).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemene waarschuwing

In het algemeen mag safinamide gebruikt worden met selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's), in de laagste werkzame dosis waarbij men bedacht moet zijn op serotonerge symptomen. Met name moet gelijktijdig gebruik van safinamide en fluoxetine of fluvoxamine vermeden worden. Wanneer gelijktijdige behandeling noodzakelijk is, moeten deze geneesmiddelen in lage doses worden toegediend (zie rubriek 4.5). Voor aanvang van de behandeling met safinamide dient er een uitwasperiode in acht genomen te worden die overeenkomt met 5 halfwaardetijden van de eerder gebruikte SSRI.

Er moeten ten minste 7 dagen zitten tussen het einde van de behandeling met safinamide en het begin van de behandeling met MAO-remmers of pethidine (zie rubriek 4.3 en 4.5).

Als safinamide tegelijkertijd wordt toegediend met producten die BCRP-substraten zijn, lees dan de samenvatting van de productkenmerken voor dat specifieke geneesmiddel.

Verminderde leverfunctie

De nodige voorzichtigheid moet betracht worden bij aanvang van de behandeling met safinamide bij patiënten met een matig verminderde leverfunctie. Als de leverfunctie van de patiënt van matig naar ernstig afneemt, moet de behandeling met safinamide stopgezet worden (zie rubriek 4.2, 4.3 en 5.2).

Kans op retinadegeneratie bij patiënten met een voorgeschiedenis van netvliesandoening

Safinamide mag niet toegediend worden aan patiënten met een oftalmologische voorgeschiedenis

waardoor ze een verhoogd risico zouden hebben op mogelijke gevolgen voor de retina (bv. familiale voorgeschiedenis van erfelijke netvliesaanandoening of voorgeschiedenis van uveïtis), zie rubriek 4.3 en 5.3.

Impulscontrolestoornissen

Impulscontrolestoornissen kunnen optreden bij patiënten die behandeld worden met dopamineagonisten en/of dopaminergica. Ook zijn er enkele meldingen gedaan van impulscontrolestoornissen bij andere MAO-remmers. De behandeling met safinamide is niet in verband gebracht met een stijging van het aantal gevallen van impulscontrolestoornissen.

Patiënten en verzorgers dienen goed op de hoogte te zijn van de gedragssymptomen van impulscontrolestoornissen die werden vastgesteld bij patiënten die met MAO-remmers behandeld werden, zoals gevallen van dwanghandelingen, obsessieve gedachten, pathologisch gokken, verhoogd libido, hyperseksualiteit, impulsief gedrag en compulsief geld uitgeven of koopgedrag.

Dopaminerge bijwerkingen

Wanneer safinamide als adjuvans voor levodopa gebruikt wordt, kan dit de bijwerkingen van levodopa versterken, en reeds bestaande dyskinesie kan verergeren, waardoor de dosis levodopa verminderd moet worden. Dit effect werd niet waargenomen als safinamide gebruikt werd als toevoeging aan dopamine-agonisten bij patiënten met PD in een vroeg stadium.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

In vivo en in vitro farmacodynamische interacties tussen geneesmiddelen

MAO-remmers en pethidine

Safinamide mag niet samen met andere MAO-remmers (zoals moclobemide) toegediend worden, want er bestaat risico op niet-selectieve MAO-remming die kan leiden tot een hypertensieve crisis (zie rubriek 4.3).

Er zijn ernstige bijwerkingen gemeld bij gelijktijdig gebruik met pethidine en MAO-remmers. Aangezien dit een klasse-effect kan zijn, is gelijktijdige toediening van safinamide en pethidine gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Er zijn interacties tussen geneesmiddelen gemeld door gelijktijdig gebruik van MAO-remmers en sympathicomimetische geneesmiddelen. Gezien de MAO-remmende werking van safinamide dient de nodige voorzichtigheid betracht te worden bij gelijktijdige toediening van safinamide en sympathicomimetica, die bijvoorbeeld aanwezig zijn in nasale en orale decongestiva of in geneesmiddelen tegen verkoudheid die efedrine of pseudo-efedrine bevatten (zie rubriek 4.4).

Dextromethorfan

Er zijn interacties tussen geneesmiddelen gemeld door gelijktijdig gebruik van dextromethorfan en niet-selectieve MAO-remmers. Gezien de MAO-remmende werking van safinamide wordt gelijktijdige toediening van safinamide en dextromethorfan niet aanbevolen. Wanneer gelijktijdige behandeling toch noodzakelijk is, dient dit met de nodige voorzichtigheid te geschieden (zie rubriek 4.4).

Antidepressiva

Gelijktijdig gebruik van safinamide met fluoxetine of fluvoxamine moet vermeden worden (zie rubriek 4.4); deze voorzorgsmaatregel is gebaseerd op ernstige bijwerkingen (bv. serotoninesyndroom), die - weliswaar zelden - zijn opgetreden bij gebruik van SSRI's en dextromethorfan met MAO-remmers. Wanneer gelijktijdig gebruik noodzakelijk is, moeten deze geneesmiddelen in de laagst werkzame dosis gebruikt worden. Voor aanvang van de behandeling met safinamide dient er een uitwasperiode in acht genomen te worden die overeenkomt met 5 halfwaardetijden van de eerder gebruikte SSRI.

Er zijn ernstige bijwerkingen gemeld bij gelijktijdig gebruik van selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), serotonine-noradrenaline-heropnameremmers (serotonine norepinephrine reuptake inhibitors, SNRI's), tricyclische/tetracyclische antidepressiva en MAO-remmers (zie rubriek 4.4). Gezien de selectieve en reversibele MAO-B-remmende werking van safinamide mogen antidepressiva wel toegediend worden, maar alleen in de laagst noodzakelijke doses.

In vivo en in vitro farmacokinetische interacties tussen geneesmiddelen

In vitro kan Safinamide tijdelijk BCRP afremmen. In geneesmiddelinteractiestudies bij mensen heeft men een zwakke interactie waargenomen met rosuvastatine (tussen 1,25- en 2,00-voudige AUCverhoging). Met diclofenac heeft men echter geen significante interactie gevonden. Bewaking van patiënten is aanbevolen wanneer safinamide wordt ingenomen met geneesmiddelen die BCRP-substraten zijn (bv. rosuvastatine, pitavastatine, pravastatine, ciprofloxacine, methotrexaat, topotecan, diclofenac of glibenclamide). Zie de specifieke samenvattingen van de productkenmerken om te bepalen of de dosis moet worden aangepast.

Safinamide wordt bijna uitsluitend via het metabolisme geëlimineerd, grotendeels door amidasen met een hoge capaciteit die nog niet gekarakteriseerd zijn. Safinamide wordt hoofdzakelijk uitgescheiden in de urine. In humane levermicrosomen (HLM) blijkt de N-dealkyleringsstap door CYP3A4 gekatalyseerd te worden, want de klaring van safinamide in HLM werd door ketoconazol geremd met 90%.

Safinamide remt OCT1 *in vitro* bij klinisch relevante concentraties in de poortader. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer safinamide gelijktijdig wordt gebruikt met geneesmiddelen die substraten zijn van OCT1 en een T_{max} hebben die vergelijkbaar is met safinamide (2 uur) (bijv.: metformine, aciclovir, ganciclovir) aangezien als gevolg de blootstelling aan deze substraten verhoogd kan zijn.

De metabooliet NW-1153 is een substraat voor OAT3 in klinisch relevante concentraties. Geneesmiddelen die remmers van OAT3 zijn en gelijktijdig worden toegediend met safinamide, kunnen de klaring van NW-1153 verminderen, d.w.z. en zo de systemische blootstelling ervan verhogen. De systemische blootstelling van NW-1153 is laag (1/10 van de moederstof safinamide). Deze mogelijke verhoging is hoogst waarschijnlijk niet van klinisch belang, daar NW-1153, het eerste product in de metabole route, verder wordt omgezet in secundaire en tertiaire metaboolieten.

Pediatrie patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Safinamide mag alleen aan vruchtbare vrouwen gegeven worden als zij afdoende contraceptie toepassen.

Zwangerschap

Er zijn geen of beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van safinamide bij zwangere vrouwen.

Uit dierstudies is reproductieve toxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Safinamide AB is niet aanbevolen tijdens zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie gebruiken.

Borstvoeding

Uit de beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren is uitscheiding van safinamide in melk gebleken (zie voor details rubriek 5.3). Risico voor de zuigeling kan niet worden

uitgesloten. Safinamide AB mag niet gebruikt worden tijdens de borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Uit dierstudies blijkt dat behandeling met safinamide gepaard gaat met bijwerkingen op de werking van de geslachtsorganen van vrouwtjesratten en in de kwaliteit van het sperma. De vruchtbaarheid van de mannetjesratten wordt niet aangetast (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Tijdens de behandeling met safinamide kunnen slaperigheid en duizeligheid optreden. Daarom moeten patiënten worden gewaarschuwd dat ze geen riskante machines gebruiken, waaronder motorrijtuigen, tot ze er redelijk zeker van zijn dat safinamide geen negatieve invloed op hen heeft.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Dyskinesie was de meest voorkomende bijwerking die werd gemeld bij safinamide-patiënten wanneer het werd gebruikt in combinatie met L-dopa alleen of in combinatie met andere behandelingen voor de ziekte van Parkinson.

Bekend is dat met het gelijktijdige gebruik van SSRI's, SNRI's, tricyclische/tetracyclische antidepressiva en MAO-remmers, ernstige bijwerkingen optreden zoals hypertensieve crisis (hoge bloeddruk, collaps), maligne antipsychoticasyndroom (verwardheid, zweten, spierstijfheid, hyperthermie, CPK-verhoging), serotoninesyndroom (verwardheid, hypertensie, spierstijfheid, hallucinaties) en hypotensie. Met MAO-remmers zijn er meldingen geweest van interacties tussen geneesmiddelen bij gelijktijdig gebruik van sympathicomimetica.

Impulscontrolestoornissen; pathologisch gokken, verhoogd libido, hyperseksualiteit, compulsief geld uitgeven of koopgedrag, eetbuien en compulsief eten kunnen optreden bij patiënten die worden behandeld met dopamine-agonisten en/of andere dopaminerge behandelingen.

Lijst in tabelvorm van bijwerkingen

Onderstaande tabel bevat alle bijwerkingen uit klinische onderzoeken waarin bijwerkingen als gerelateerd werden beschouwd.

De bijwerkingen zijn gerangschikt op frequentie aan de hand van de volgende conventies: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

| Systeem/orgaan- klasse | Zeer vaak | Vaak | Soms | Zelden |
|---|----------------------|-------------|--------------------|---|
| Infecties en parasitaire aandoeningen | | | Urineweginfectie | Bronchopneumonie, furunkels, nasofaryngitis, pyoderma, rinitis, tandinfectie, virale infectie |
| Neoplasmata, benigne, maligne en nietgespecificeerd (inclusief cysten | | | Basaalcelcarcinoom | Acrochordon, melanocytair naevus, seborroïsche keratose, huidpapilloma |

| | | | | |
|--|--|---|---|--|
| en poliepen) | | | | |
| Bloed- en lymfestelslaandoeningen | | | Anemie, leukopenie, afwijkingen in de rode bloedcellen | Eosinofilie, lymfopenie |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | | | Verminderde eetlust, hypertriglyceridemie, verhoogde eetlust, hypercholesterolemie, hyperglykemie | Cachexie, hyperkaliëmie |
| Psychische stoornissen | | Slapeloosheid | Hallucinaties, depressie, abnormale dromen, angst, verwarde toestand, affectabiliteit, verhoogd libido, psychotische stoornis, rusteloosheid, slaapstoornis | Compulsies, delirium, desoriëntatie, illusies, impulsief gedrag, verlies van libido, obsessieve gedachten, paranoia, voortijdige ejaculatie, slaapaanvallen, sociale fobieën, suïcidale ideatie |
| Zenuwstelslaandoeningen | | Dyskinesie, slaperigheid, duizeligheid, hoofdpijn, ziekte van Parkinson | Paresthesie, evenwichtsstoornis, hypo-esthesie, dystonie, ongemak in het hoofd, dysartrie, syncope, cognitieve stoornis | Abnormale coördinatie, aandachtsstoornis, dysgeusie, hyporeflexie, radicaire pijn, rusteloze benensyndroom, sedatie |
| Oogaandoeningen | | Cataract | Wazig zicht, scotoom, diplopie, fotofobie, netvliesafwijking, conjunctivitis, glaucoom | Amblyopie, chromatopsie, diabetische retinopathie, erytropsie, oogbloeding, oogpijn, ooglidooedeem, hypermetropie, keratitis, verhoogde traanproductie, nachtblindheid, papiloedeem, presbyopie, strabisme |
| Evenwichtsorgaan - en ooraandoeningen | | | Vertigo | |
| Hartaandoeningen | | | Palpaties, tachycardie, sinusbradycardie, aritmie | Myocardinfarct |
| Bloedvataandoeningen | | Orthostatische hypotensie | Hypertensie, hypotensie, | Arterieel spasme, arteriosclerose, |

| | | | | |
|---|--|--------|--|--|
| | | | spataderen | hypertensieve crisis |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | | | Hoesten, dyspneu, rinorroe | Bronchospasme, dysphonie, orofaryngeale pijn, orofaryngeaal spasme |
| Maagdarmstelselaandoeningen | | Nausea | Verstopping, dyspepsie, braken, droge mond, diarree, buikpijn, gastritis, winderigheid, opgezette buik, overmatige spekselafscheiding, gastro-oesofageale reflux, afteuze stomatitis | Maagzweer, kokhalzen, bloeding van het bovenste deel van het maagdarkanaal |
| Lever- en galaandoeningen | | | | Hyperbilirubinemie |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | | | Hyperhidrosis, algemene pruritus, lichtgevoeligheidsreactie, erytheem | Alopecia, blaarvorming, contactdermatitis, dermatose, ecchymose, lichenoïde keratose, nachtelijk zweten, pijnlijke huid, pigmentatiestoornis, psoriasis, seborroïsche dermatitis |
| Skeletspierstelselen bindweefselaandoeningen | | | Rugpijn, artralgie, spierkrampen, spierstijfheid, pijn in de ledematen, spierzwakte, zwaartegevoel | Spondylitis ankylosans, pijn in de zij, gewrichtszwelling, musculoskeletale pijn, myalgie, nekpijn, osteoarthritis, synoviale cyste |
| Nier- en urinewegaandoeningen | | | Nycturie, dysurie | Mictiedrang, polyurie, pyurie, urinaire hesitatie |
| Voortplantingsstelselen borstaandoeningen | | | Erectiele disfunctie | Goedaardige prostaathyperplasie, aandoeningen van de borsten, pijn in de borsten |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatstoornissen | | | Vermoeidheid, asthenie, loopstoornis, perifeer oedeem, pijn, warmtegevoel | Verminderd medicatieeffect, intolerantie voor geneesmiddel, koud gevoel, malaise, |

| | | | | |
|--|--|--------|---|--|
| | | | | pyrexie, xerose |
| Onderzoeken | | | Gewichtsverlies, gewichtstoename, verhoogd creatinefosfokinase bloedspiegel, verhoogde triglyceride bloedspiegel, verhoogde bloedglucose, verhoogd ureum bloedspiegel, verhoogde alkalische fosfatase bloedspiegel, verhoogd bicarbonaat bloedspiegel, verhoogde creatinine bloedspiegel, verlengd QT op elektrocardiogram, abnormale leverfunctietest, abnormale urineanalyse, verhoogde bloeddruk, verlaagde bloeddruk, abnormale oftalmologische diagnostische procedures | Verlaagd calcium in bloed, verlaagd kalium in bloed, verlaagd cholesterol in bloed, verhoogde lichaamstemperatuur, hartgeruis, abnormale hartbelastingtest, verlaagd hematocriet, verlaagde hemoglobine, verlaagde INR-waarde, verlaagd aantal lymfocyten, verlaagd aantal bloedplaatjes, verhoogd 'very low density'-lipoproteïne |
| Letsels,intoxicaties verrichtingscomplicaties | | Vallen | Voetfractuur | Kneuzing, vetembolie, hoofdletsel, mondletsel, skeletaal letsel |
| Sociale omstandigheden | | | | Gokken |

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Dyskinesie trad op in een vroeg stadium van de behandeling, werd beoordeeld als 'ernstig', leidde tot stopzetting bij een zeer klein aantal patiënten (ongeveer 1,5%) en vereiste bij geen enkele patiënt dosisverlaging.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Bij één patiënt, die vermoedelijk een maand lang meer dan de voorgeschreven dagelijkse dosis van

100 mg gebruikt had, zijn symptomen van verwardheid, slaperigheid, vergeetachtigheid en verwijde pupillen gemeld. Deze symptomen verdwenen na stopzetting van het geneesmiddel, zonder restverschijnselen.

De verwachte patronen van voorvallen of symptomen na een opzettelijke of toevallige overdosis safinamide zouden de patronen zijn die verband houden met het farmacodynamisch profiel ervan: MAO-B-remming met werkingsafhankelijke remming van Na⁺-kanalen. De symptomen van een te hoge MAO-B-remming (toename van het dopaminegehalte) kunnen onder andere hypertensie, orthostatische hypotensie, hallucinaties, agitatie, misselijkheid, braken en dyskinesie zijn.

Er is geen antidotum tegen safinamide of specifieke behandeling bij een overdosis safinamide bekend. Bij een aanzienlijke overdosis moet de behandeling met safinamide stopgezet worden en moet er op klinische indicatie een ondersteunende behandeling toegediend worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anti-Parkinson-middelen, monoamine oxidase-B remmers, ATC code: N04BD03.

Werkingsmechanisme

Safinamide werkt via zowel een dopaminerg als een niet-dopaminerg werkingsmechanisme. Safinamide is een uiterst selectieve en reversibele MAO-B-remmer, die tot een stijging van de extracellulaire gehalten van dopamine in het striatum leidt. Safinamide is geassocieerd met toestandafhankelijke blokkering van de potentiaalgevoelige natriumkanalen (Na⁺) en modulering van de gestimuleerde afgifte van glutamaat. In welke mate de niet-dopaminerge effecten bijdragen tot de algemene effecten, is niet vastgesteld.

Farmacodynamische effecten

Uit FK-populatiemodellen die ontwikkeld zijn uit studies naar de ziekte van Parkinson blijkt dat de farmacokinetische en farmacodynamische effecten van safinamide niet afhankelijk zijn van leeftijd, geslacht, gewicht, nierfunctie en blootstelling aan levodopa, hetgeen erop duidt dat dosisaanpassingen op grond van deze variabelen niet nodig zullen zijn.

Uit gepoolde analyses van gegevens over bijwerkingen uit placebogecontroleerde studies bij parkinsonpatiënten blijkt dat het gelijktijdig toedienen van safinamide en verschillende, vaak gebruikte geneesmiddelen in deze patiëntengroep (antihypertensiva, β -blokkers, cholesterolverlagende geneesmiddelen, non-sterodale anti-inflammatoire geneesmiddelen, protonpompremmers, antidepressiva enz.) geen verhoogd risico op bijwerkingen met zich meebrengt. De onderzoeken waren niet gestratificeerd voor gelijktijdige medicatie, en er werden geen gerandomiseerde onderzoeken naar interacties uitgevoerd voor deze geneesmiddelen.

Klinische werkzaamheid

Onderzoeken bij patiënten met PD in het midden- tot late stadium

De werkzaamheid van safinamide als een toegevoegde behandeling bij patiënten met PD in een midden- tot laat stadium met motorische fluctuaties die op dat moment L-dopa alleen of in combinatie met andere medicijnen voor PD ontvingen, werd geëvalueerd in twee dubbelblinde, placebogecontroleerde studies: Studie SETTLE (Studie 27919; 50-100 mg/dag; 24 weken) en Studie 016/018 (50 en 100 mg/dag; 2-jarige dubbelblinde, placebogecontroleerde studie).

De primaire werkzaamheidsparameter was de verandering vanaf de baseline tot het eindpunt in 'ON-tijd zonder hinderlijke dyskinesie'.

Secundaire werkzaamheidsparameters waren onder andere OFF-time, UPDRS II en III (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale* – deel II en deel III), en CGI-C (*Clinical Global Impression of Change*).

Zowel de SETTLE-studie als Studie 016/018 wees een significante superioriteit uit van safinamide in vergelijking met placebo bij de beoogde doses van 50 en 100 mg/dag voor de primaire, en specifieke secundaire, werkzaamheidsvariabelen, zoals is samengevat in de onderstaande tabel. Het effect op de ON-tijd bleef aan het eind van de 24 maanden durende dubbelblinde behandelingsperiode voor beide doses safinamide gehandhaafd in vergelijking met placebo.

| Studie | 016 (24 weken) | | | 016/018 (2 jaren) | | | 27919 (SETTLE) (24 weken) | |
|---|-------------------|-----------------|-----------------|----------------------|-----------------|-----------------|---------------------------------|-----------------------------|
| | Placebo | Safinamide | | Placebo | Safinamide | | Placebo | Safinamide 50-100 (d) |
| | | 50 | 100 | | 50 | 100 | | |
| Gerandomiseerd | 222 | 223 | 224 | 222 | 223 | 224 | 275 | 274 |
| Leeftijd (jaren) (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) |
| Duur van PD (jaren) (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-tijd zonder hinderlijke dyskinesie (uren) (c) | | | | | | | | |
| Baseline (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) |
| Verandering 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) |
| Vershil in LS vs placebo | | 0.5 | 0.7 | | 0.6 | 0.7 | | 0.9 |
| 95% CI | | [0.1, 0.9] | [0.3, 1.0] | | [0.1, 1.0] | [0.2, 1.1] | | [0.6, 1.2] |
| p-waarde | | 0.005 4 | 0.000 2 | | 0.0110 | 0.002 8 | | <0.000 1 |
| OFF-tijd (uren) (c) | | | | | | | | |
| Baseline (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) |
| Verandering 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) |
| Vershil in LS vs placebo | | -0.6 | -0.7 | | -0.5 | -0.6 | | -1.0 |
| 95% CI | | [-0.9, -0.3] | [-1.0, -0.4] | | [-0.8, -0.2] | [-0.9, -0.3] | | [-1.3, -0.7] |
| p-waarde | | 0.000 2 | <0.00 0 1 | | 0.0028 | 0.000 3 | | <0.000 1 |
| UPDRS III (c) | | | | | | | | |
| Baseline (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) |
| Verandering 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) |
| Vershil in LS vs placebo | | -1.6 | -2.3 | | -1.2 | -2.1 | | -0.9 |

| | | | | | | | | |
|--|---------------|-----------------|-----------------|---------------|----------------|-----------------|---------------|----------------|
| 95% CI | | [-3.0, -0.2] | [-3.7, -0.9] | | [-2.6, 0.2] | [-3.5, -0.6] | | [-1.8, 0.0] |
| p-waarde | | 0.020 7 | 0.001 0 | | 0.0939 | 0.004 7 | | 0.0514 |
| UPDRS II (c) | | | | | | | | |
| Baseline (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) |
| Verandering 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) |
| Vershil in LS vs placebo | | -0.7 | -1.1 | | -0.6 | -1.1 | | -0.4 |
| 95% CI | | [-1.3, -0.0] | [-1.7, -0.5] | | [-1.3, 0.0] | [-1.8, -0.4] | | [-0.9, 0.0] |
| p-waarde | | 0.036 7 | 0.000 7 | | 0.0676 | 0.001 0 | | 0.0564 |
| Analyses van patiënten met respons (post-hoc) (e) n (%) | | | | | | | | |
| Stijging ON-tijd ≥ 60 minuten | 93 (43.9) | 119 (54.8) | 121 (56.0) | 100 (47.2) | 125 (57.6) | 117 (54.2) | 116 (42.5) | 152 (56.3) |
| p-waarde | | 0.023 3 | 0.012 2 | | 0.0308 | 0.148 1 | | 0.0013 |

| Studie | 016 (24 weken) | | | 016/018 (2 jaren) | | | 27919 (SETTLE) (24 weken) | |
|---|-------------------|--------------|--------------|-------------------------|--------------|--------------|---------------------------------|-----------------------------|
| | Placebo | Safinamide | | Placebo | Safinamide | | Placebo | Safinamide 50-100 (d) |
| | | 50 | 100 | | 50 | 100 | | |
| Stijging ON-tijd ≥ 60 minuten en daling OFF-tijd en verbetering van 30 % in UPDRS III | 32 (15.1) | 52 (24.0) | 56 (25.9) | 28 (13.2) | 43 (19.8) | 42 (19.4) | 24 (8.8) | 49 (18.1) |
| p-waarde | | 0.021 6 | 0.006 1 | | 0.067 1 | 0.082 7 | | 0.0017 |
| CGI-C: patiënten die veel/zeer veel verbeterden | 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-waarde (f) | | 0.001 7 | 0.000 2 | | 0.096 2 | 0.057 5 | | <0.000 1 |

(a) Dagelijkse beoogde dosis, (b) Gemiddelde (SD), (c) analysepopulatie (mITT); het MMRMmodel voor verandering sinds baseline tot eindpunt heeft behandeling, regio en bezoek als vaste effecten en baselinewaarde als covariabele; (d) beoogde dosis van 100 mg/dag; (e) analysepopulatie (mITT); de gegevens worden gepresenteerd als het aantal (percentage) patiënten in elke groep dat voldoet aan de responderdefinitie (f) chi-kwadraattest van de oddsratio van de behandelingsgroepen vergeleken met de placebo met gebruik van een logistisch regressiemodel met fixed effects voor behandeling en land.

SE Standaardfout, SD Standaardafwijking, LSM (*Least Squares Mean*) Kleinste kwadraatsgemiddelde, Verschil in LS (*Least Squares*) Verschil t.o.v. placebo via de kleinste kwadratenmethode

mITT-populatie: Studie 016/018 - placebo (n=212), safinamide 50

mg/dag (n=217) en 100 mg/dag (n=216), en SETTLE-studie - placebo (n=270), safinamide 50-100 mg/dag (n=273).

Pediatrische patiënten

De farmacodynamische effecten van safinamide zijn niet beoordeeld bij kinderen en jongeren.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De absorptie van safinamide is snel na enkelvoudige en meervoudige orale toediening: de Tmax wordt in nuchtere toestand bereikt binnen een tijdsbestek van 1,8-2,8 uur na toediening. De absolute biologische beschikbaarheid is hoog (95%), hetgeen aantoont dat safinamide na orale toediening bijna volledig geabsorbeerd wordt en dat first-passmetabolisme te verwaarlozen is. Vanwege de hoge absorptie wordt safinamide tot de categorie van hoogpermeabele stoffen gerekend.

Distributie

Het verdelingsvolume (V_{ss}) is ongeveer 165 l, oftewel 2,5 keer het lichaamsvolume, hetgeen wijst op uitgebreide extravasculaire distributie van safinamide. De totale klaring werd bepaald als 4,6 l/u, en zodoende wordt safinamide tot de categorie stoffen met een lage klaring gerekend.

De plasmaproteïnebinding van safinamide is 88-90%.

Biotransformatie

Bij de mens wordt safinamide bijna uitsluitend uitgescheiden na metabolisatie (de uitscheiding van onveranderde safinamide via de urine was < 10%), voornamelijk gemedieerd door amidasen met een hoge capaciteit, die nog niet gekarakteriseerd zijn. Experimenten in vitro duiden erop dat inhibitie van amidasen in menselijke hepatocyten tot volledige onderdrukking van de formatie van NW-1153 leidt. Amidasen aanwezig in bloed, plasma, serum, gesimuleerd maagsap en gesimuleerd darmsap alsook menselijke carboxylesterasen hCE-1 en hCE-2 zijn niet verantwoordelijk voor de biotransformatie van safinamide tot NW-1153. Het amidase FAAH kon de formatie van NW-1153 slechts in een lage graad katalyseren. Daarom zijn er waarschijnlijk andere amidasen betrokken bij de conversie naar NW-1153. Het metabolisme van safinamide is niet afhankelijk van op cytochroom P450 (CYP) gebaseerde enzymen.

Uit de opheldering van de metabolietenstructuur bleken drie metabole routes van safinamide. De belangrijkste route is de hydrolytische oxidatie van de amidegroep die tot de primaire metaboliet 'safinamidezuur' (NW-1153) leidt. Een andere route is de oxidatieve splitsing van de etherbinding onder vorming van 'O-gedebenzyleerde safinamide' (NW-1199). Ten slotte wordt het 'N-gedealkyleerde zuur' (NW-1689) gevormd door oxidatieve splitsing van de aminebinding van ofwel safinamide (in mindere mate) ofwel de primaire zuurmetaboliet van safinamide (NW-1153) (in hoge mate). Het 'N-gedealkyleerde zuur' (NW-1689) ondergaat conjugatie met glucuronzuur, waarbij het acylglucuronide hiervan wordt afgestaan. Geen van deze metabolieten zijn farmacologisch actief.

Safinamide lijkt niet in hoge mate enzymen te induceren of te remmen in klinisch relevante systemische concentraties. Onderzoeken naar het *in vitro* metabolisme hebben erop gewezen dat er geen betekenisvolle inductie of remming is van cytochroom P450, CYP2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 en 3A3/5 in relevante concentraties (C_{max} van vrij safinamide 0,4 μ M bij 100 mg/dag) bij de mens. In specifieke onderzoeken die zijn uitgevoerd naar interacties met ketoconazol, L-dopa en CYP1A2- en CYP3A4-substraten (cafeïne en midazolam) werden geen klinisch significante effecten op de farmacokinetiek van safinamide of L-dopa, cafeïne en midazolam ontdekt.

Uit een studie naar de massabalans bleek dat de plasma-AUC_{0-24h} van het onveranderde ¹⁴C-safinamide ongeveer 30% van de totale radioactiviteit-AUC_{0-24h} was, hetgeen op een extensieve metabolisering duidt.

Transporteiwitten

Voorlopige in vitro studies hebben aangetoond dat safinamide geen substraat is voor de transporteiwitten P-gp, BCRP, OAT1B1, OAT1B3, OATP1A2 of OAT2P1. De metabooliet NW-1153 is geen substraat voor OCT2 of OAT1, maar is een substraat voor OAT3. Deze interactie heeft het vermogen om de klaring van NW-1153 te verminderen en de blootstelling eraan te verhogen; de systemische blootstelling van NW-1153 is echter laag (1/10e van de moederstof safinamide), en omdat het wordt gemetaboliseerd naar secundaire en tertiaire metaboliëten, is het onwaarschijnlijk dat het van enige klinische relevantie zou zijn.

Safinamide remt BCRP tijdelijk in de dunne darm (zie rubriek 4.5). In concentraties van 50µM, remde safinamide OATP1A2 en OATP2P1. De relevante plasmaconcentraties van safinamide zijn aanzienlijk lager; daarom is een klinisch relevante interactie met gelijktijdig toegediende substraten van deze transporteiwitten onwaarschijnlijk. NW-1153 is geen remmer van OCT2, MATE1 of MATE2-K tot concentraties van 5µM.

Lineariteit/non-lineariteit

De farmacokinetiek van safinamide is lineair na enkelvoudige en herhaalde doses. Er werd geen tijdsafhankelijkheid vastgesteld.

Eliminatie

Safinamide ondergaat een bijna volledige metabole transformatie (< 10% van de toegediende dosis werd onveranderd in de urine aangetroffen). De aan de stof gerelateerde radioactiviteit werd in hoge mate uitgescheiden in de urine (76%) en slechts in mindere mate in de ontlasting (1,5%) na 192 uur.

De terminale eliminatiehalfwaardetijd van de totale radioactiviteit was ongeveer 80 uur.

De eliminatiehalfwaardetijd van safinamide bevindt zich tussen de 20 en 30 uur. Steady-state wordt bereikt binnen één week.

Patiënten met verminderde leverfunctie

De blootstelling aan safinamide bij patiënten met milde hepatische aandoeningen nam marginaal toe (30% in de AUC), terwijl de blootstelling bij patiënten met een matig afgenomen leverfunctie met ongeveer 80% toenam (zie rubriek 4.2).

Patiënten met verminderde nierfunctie

Een matig of ernstig verminderde nierfunctie bracht geen verandering in de blootstelling aan safinamide met zich mee in vergelijking met gezonde proefpersonen (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij knaagdieren werd na herhaalde toediening van safinamide retinadegeneratie waargenomen; deze dosering leidde tot een lagere systemische blootstelling dan de verwachte systemische blootstelling bij patiënten die met de maximale therapeutische dosis worden behandeld. Bij apen werd geen retinadegeneratie vastgesteld, ondanks een hogere systemische blootstelling dan bij knaagdieren of bij patiënten die met de maximale dosis voor de mens werden behandeld.

Uit langetermijnstudies met dieren bleken convulsies (1,6 tot 12,8 maal de humane klinische blootstelling, op grond van de plasma-AUC). Leverhypertrofie en vetveranderingen in de lever van knaagdieren werden alleen waargenomen bij vergelijkbare blootstellingen als bij de mens. Fosfolipidose werd voornamelijk in de longen van knaagdieren vastgesteld bij vergelijkbare blootstellingen als bij de mens, en bij apen (bij blootstellingen die meer dan 12 keer hoger waren dan bij de mens).

In vivo en bij verschillende *in vitro*-systemen met gebruikmaking van bacteriën of zoogdiercellen is geen genotoxisch vermogen van safinamide gebleken.

De resultaten die verkregen zijn uit carcinogeniciteitsstudies bij muizen en ratten wezen niet op een tumorverwekkend vermogen van safinamide bij systemische blootstellingen van respectievelijk maximaal 2,3 tot 4,0 maal de verwachte systemische blootstelling bij patiënten die met de maximale therapeutische dosis werden behandeld.

Uit vruchtbaarheidsstudies bij vrouwtjesratten bleek een verminderd aantal implantaties en corpora lutea bij blootstellingen van meer dan 3 maal de verwachte humane blootstelling. Mannetjesratten vertoonden een geringe abnormale morfologie en verminderde snelheid van de zaadcellen bij blootstellingen van meer dan 1,4 maal de verwachte humane blootstelling. De vruchtbaarheid van mannetjesratten was niet aangetast.

In studies van embryofoetale ontwikkeling bij ratten en konijnen werden misvormingen geïnduceerd bij blootstellingen aan safinamide van respectievelijk 2 en 3 maal de humane klinische blootstelling. De combinatie van safinamide met levodopa/carbidopa leidde tot bijkomende effecten in de studies van embryofoetale ontwikkeling, met een hogere incidentie van afwijkingen in het skelet van de foetus dan werd waargenomen bij elk van de behandelingen afzonderlijk.

In een studie van pre- en postnatale ontwikkeling bij ratten werden dood van de pups, afwezigheid van melk in de maag en neonatale hepatotoxiciteit waargenomen bij soortgelijke dosisgehalten als die van de verwachte klinische blootstelling. De toxische effecten op de lever en bijbehorende symptomen als gele of oranje huid en schedel bij pups die tijdens de lactatie aan safinamide blootgesteld waren, worden niet hoofdzakelijk veroorzaakt door blootstelling in utero, terwijl directe blootstelling via de moedermelk slechts een kleine invloed had.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Microkristallijne cellulose (Grade 200)

Crospovidon (Type A)

Silica colloïdaal watervrij

Magnesiumstearaat

Filmomhulling:

Hypromellose 2910 (3 mPas & 6 mPas)

Kaliumaluminiumsilicaat / titaandioxide / ijzeroxide

Macrogol 6000

IJzeroxide rood

Titaandioxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Safinamide AB 50 mg & 100 mg filmomhulde tabletten zijn verkrijgbaar in doorzichtige PVC/PVdC - aluminiumfolie blisterverpakkingen.

Blisterverpakkingen: 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 98, 100 & 120 mg filmomhulde tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGE

Aurobindo N.V., E. Demunterlaan 5 box 8, 1090 Brussel

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Safinamide AB 50 mg: BE663858
Safinamide AB 100 mg: BE663859

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 03/02/2025
Datum van verlenging van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van de goedkeuring van de tekst: 02/2025