

23. april 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Safinamide "Vivanta", filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

33636

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Safinamide "Vivanta"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Safinamid "Vivanta" 50 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder safinamid methansulfonat svarende til 50 mg safinamid.

Safinamid "Vivanta" 100 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder safinamid methansulfonat svarende til 100 mg safinamid

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukket tablet (tablet)

Safinamid "Vivanta" 50 mg filmovertrukne tabletter

Orangefarvet, rund, filmovertrukket tablet (ca. 7 mm i diameter) med metallisk glans, præget med "MS" på den ene side og "18" på den anden side.

Safinamid "Vivanta" 100 mg filmovertrukne tabletter

Orangefarvet, rund, filmovertrukket tablet (ca. 9 mm i diameter) med metallisk glans, præget med "MS" på den ene side og "19" på den anden side.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Safinamid "Vivanta" er indiceret til behandling af voksne patienter med idiopatisk Parkinsons sygdom (PD), som tillægsbehandling til en stabil dosis levodopa (L-dopa) alene eller i kombination med andre lægemidler mod PD hos fluktuerende patienter i mellemfasen eller den senere fase.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Behandling med safinamid bør påbegyndes med 50 mg om dagen. Denne daglige dosis kan øges til 100 mg/dag alt efter individuelt klinisk behov.

Hvis en dosis udelades, skal næste dosis tages på sædvanlig tid den efterfølgende dag.

*Ældre*

Der kræves ingen dosisændring til ældre patienter.

Der er begrænset erfaring med brug af safinamid hos patienter over 75 år.

*Nedsat leverfunktion*

Brug af safinamid er kontraindiceret hos patienter med stærkt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3). Der kræves ingen dosisjustering hos patienter med let nedsat leverfunktion. Den lavere dosis på 50 mg/dag anbefales til patienter med moderat nedsat leverfunktion. Hvis patientens tilstand forværres fra moderat til svært nedsat leverfunktion, skal safinamid seponeres (se pkt. 4.4).

*Nedsat nyrefunktion*

Der kræves ingen dosisjustering for patienter med nedsat nyrefunktion.

*Pædiatrisk population*

Safinamids sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Safinamid skal tages oralt.

Safinamid skal tages med vand.

Safinamid kan tages med eller uden mad.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Samtidig behandling med andre monoaminooxidasehæmmere (MAO-hæmmere) (se pkt. 4.4 og 4.5).

Samtidig behandling med petidin (se pkt. 4.4 og 4.5).

Bruges til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

Bruges til patienter med albinisme, retinal degeneration, uveitis, arvelig retinopati eller alvorlig progressiv diabetisk retinopati (se pkt. 4.4 og 5.3).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Generel advarsel

Generelt kan safinamid anvendes med selektive serotonin genoptagningshæmmere (*selective serotonin re-uptake inhibitors*, SSRI) ved den lavest effektive dosis med forsigtighed over for serotoninerge symptomer. Især bør samtidig brug af safinamid og fluoxetin eller fluvoxamin undgås eller, hvis samtidig behandling er nødvendig, bør disse lægemidler anvendes i lave doser (se pkt. 4.5.). En udvaskningsperiode svarende til 5 halveringstider af tidligere anvend SSRI bør overvejes før opstart af behandling med safinamid.

Der skal gå mindst 7 dage mellem seponering af safinamid og opstart af behandling med MAO-hæmmere eller petidin (se pkt. 4.3 og 4.5).

Når safinamid administreres samtidig med produkter, der er BCRP-substrater, henvises der til produktresuméet for det specifikke lægemiddel.

Nedsat leverfunktion

Der bør udvises forsigtighed, når behandling med safinamid initieres hos patienter med moderat nedsat leverfunktion. Hvis patientens tilstand forværres fra moderat til svært nedsat leverfunktion, skal behandling med safinamid seponeres (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

Risiko for nethindedegeneration hos patienter med tidligere nethindesygdom

Safinamid bør ikke gives til patienter med oftalmologisk historie, som kan medføre øget risiko for potentielle nethinde-effekter (f.eks. anamnese med arvelig nethindesygdom, eller historie med uveitis), se pkt. 4.3 og 5.3.

Impuls-kontrolforstyrrelser

Der kan opstå impuls-kontrolforstyrrelser hos patienter, der behandles med dopamin-agonister og/eller dopaminerge behandlinger. Der har også været observationer af impuls-kontrolforstyrrelser med andre MAO-hæmmere. Behandling med safinamid er ikke forbundet med øget forekomst af impulskontrolforstyrrelser.

Patienter og plejere bør gøres opmærksomme på de adfærds-symptomer ved impulskontrolforstyrrelser, der er observeret hos patienter, der behandles med MAO-hæmmere, inklusive tilfælde af tvangshandlinger, tvangstanker, patologisk gambling, øget libido, hyperseksualitet, impulsiv opførsel og kompulsiv købe- eller forbrugsadfærd.

Dopaminerge bivirkninger

Safinamid anvendt som et supplement til levodopa kan forstærke bivirkningerne ved levodopa, og præ-eksisterende dyskinesi kan forværres, hvilket kan kræve nedsættelse af levodopa. Denne virkning sås ikke, når safiamid blev brugt som et supplement til dopamin-agonister hos patienter med tidligt stadium af PD.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

*In vivo* og *in vitro* farmakodynamisk interaktion mellem lægemidler

*MAO-hæmmere og petidin*

Safinamid må ikke gives sammen med andre MAO-hæmmere (herunder moclobemid), da der kan være risiko for ikke-selektiv MAO-hæmning, der kan føre til en hypertensiv krise (se pkt. 4.3).

Der er indberettet alvorlige bivirkninger ved samtidig anvendelse af petidin og MAO-hæmmere. Da dette kan være en klasse-effekt, er samtidig administration af safinamid og petidin kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Der har været indberetninger om lægemiddelinteraktioner ved samtidig brug af MAO-hæmmere og sympatomimetiske lægemidler. I betragtning af den MAO-hæmmende virkning af safinamid skal der udvises forsigtighed ved samtidig administration af safinamid og sympatomimetika, som dem, der findes i nasale og orale dekongestanter eller lægemidler mod forkølelse, som indeholder efedrin eller pseudoefedrin (se pkt. 4.4).

*Dextromethorphan*

Der har været indberetninger om lægemiddelinteraktioner ved samtidig brug af dextromethorphan og ikke-selektive MAO-hæmmere. I betragtning af den MAO-hæmmende virkning af safinamid frarådes samtidig administration af safinamid og dextromethorphan, eller hvis samtidig behandling er nødvendig, skal der udvises forsigtighed (se pkt. 4.4).

*Antidepressiva*

Samtidig brug af safinamid og fluoxetin eller fluvoxamin bør undgås (se pkt. 4.4). Denne forholdsregel er baseret på forekomsten af alvorlige reaktioner (f.eks. serotonin syndrom), selvom det er sjældent, at det er sket, når SSRI og dextromethorphan har været anvendt sammen med MAO-hæmmere. Hvis det er nødvendigt, bør samtidig brug af disse lægemidler ske med den laveste effektive dosis. En udvaskningsperiode svarende til 5 halveringstider af tidligere anvend SSRI bør overvejes før behandling med safinamid.

Der har været indberettet alvorlige bivirkninger ved samtidig brug af selektive serotonin genoptagningshæmmere (SSRI), serotonin norepinefrin genoptagningshæmmere (*serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI), tricykliske/tetracykliske antidepressiva og MAO-hæmmere (se pkt. 4.4). I betragtning af den selektive og reversible MAO-B-hæmmende aktivitet af safinamid, kan antidepressiva administreres, men bør anvendes ved den laveste nødvendige dosis.

*In vivo* og *in vitro* farmakokinetiske lægemiddelinteraktioner

Safinamid kan hæmme BCRP forbigående *in vitro*. I lægemiddelinteraktionsstudier hos mennesker observeredes en svag interaktion med rosuvastatin (stigning i AUC mellem 1,25 og 2,00 gange), men der blev ikke fundet nogen signifikant interaktion med diclofenac. Det anbefales at monitorere patienter, når safinamid tages sammen med lægemidler, som er BCRP-substrater (f.eks. rosuvastatin, pitavastatin, pravastatin, ciprofloxacin, methotrexat, topotecan, diclofenac og glibenclamid) og at henvise til deres produktresuméer for at afgøre, om en dosisjustering er nødvendig.

Safinamid udskilles næsten udelukkende via metabolisering, overvejende af amidaser med høj kapacitet, som endnu ikke er karakteriseret. Safinamid udskilles hovedsagelig i urinen. I humane levermikrosomer (HLM) synes N-dealkyliseringstrinnet at blive katalyseret af CYP3A4, da safinamid-clearance i HLM blev hæmmet 90 % af ketoconazol.

Safinamide hæmmer OCT1 *in vitro* ved klinisk relevante portal vene koncentrationer. Derfor er forsigtighed nødvendig når safinamide indtages samtidig med lægemidler som er OTC1 substrater, og som har en tmax sammenlignelig med safinamide (2 timer) (f.eks. metformin, aciclovir, ganciclovir), da det kan øge eksponeringen for disse substrater.

Metabolit NW-1153 er substrat for OAT3 ved klinisk relevante koncentrationer.

Lægemidler, der er OAT3-hæmmere, kan reducere clearance af NW-1153, når de gives samtidigt med safinamid. Det kan med andre ord øge dets systemiske eksponering. NW-1153 har en lav systemisk eksponering (1/10 af safinamid). Denne potentielle øgning er højst sandsynligt ikke klinisk relevant, da NW-1153, det første produkt i metaboliseringsvejen, omdannes yderligere til sekundære og tertiære metabolitter.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Fertile kvinder

Safinamid bør ikke gives til fertile kvinder, medmindre der bruges tilstrækkelig prævention.

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af safinamid hos gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Safinamid bør ikke anvendes under graviditet og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception.

Amning

Tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist udskillelse af safinamid i mælk (se pkt. 5.3 for yderligere oplysninger). En risiko for det diende barn kan ikke udelukkes. Safinamid bør ikke bruges under amning.

Fertilitet

Dyrestudier viser, at behandling med safinamid er forbundet med bivirkninger på hunrotters reproduktive ydeevne og sædkvalitet. Fertiliteten hos hanrotter påvirkes ikke (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning

Somnolens og svimmelhed kan forekomme under behandling med safinamid. Patienter bør derfor advares mod at betjene farlige maskiner herunder motorkøretøjer, indtil de er rimeligt sikre på, at safinamid ikke påvirker dem negativt.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofil

Dyskinesi var den mest almindelige bivirkning, der blev indrapporteret hos patienter behandlet med safinamid sammen med L-dopa alene eller sammen med andre PD-behandlinger. Alvorlige bivirkninger er kendt ved samtidig brug af SSRI´er, SNRI´er, tricykliske/tetracykliske antidepressiva og MAO-hæmmere, som hypertensiv krise (højt blodtryk, kollaps), malignt neuroleptika-syndrom (forvirring, svedtendens, muskelstivhed, hypertermi, øget CPK), serotoninsyndrom (forvirring, hypertension, muskelstivhed, hallucinationer), hypotension. Med MAO-hæmmere er der blevet rapporteret om lægemiddelinteraktioner med samtidig anvendelse af sympatomimetiske lægemidler.

Impulskontrolforstyrrelser: Ludomani, øget kønsdrift, hyperseksualitet, købetrang, overspisning og anden tvangsspisning kan opstå hos patienter behandlet med dopaminagonister og/eller andre dopaminerge behandlinger.

Tabel over bivirkninger

Nedenstående tabel inkluderer alle bivirkninger i kliniske studier, hvor bivirkningerne anses for at være relaterede.

Bivirkningerne er opdelt efter hyppighed med følgende konvention: meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10); ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000), meget sjælden (<1/10.000) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

| **Systemorganklasse** | **Meget almindelig** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Infektioner og parasitære sygdomme |  |  | Urinvejsinfektion | Bronkopneumoni, byld, næsesvælgrumskatar, pyodermia, rhinitis, tandinfektion, virusinfektion |
| Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper) |  |  | Basalcellekræft | Acrochordon, melanocytisk nævus, basalcellepapillom, hudpapillom |
| Blod- og lymfesystem |  |  | Blodmangel, leukopeni, erytrocytabnormitet | Eosinofili, lymfopeni |
| Metabolisme og ernæring |  |  | Nedsat appetit, hypertriglyceridæmi, øget appetit, hyperkolesterolemi, hyperglykæmi | Kakesi, hyperkaliæmi |
| Psykiske forstyrrelser |  | Søvnløshed | Hallucinationer, depression, anormale drømme, angst, forvirringstilstand, påvirkning af labilitet, øget kønsdrift, sindslidelse, rastløshed, søvnlidelse | Kompulsive symptomer, delirium, desorientering, illusion, impulshandlinger, manglende sexlyst, tvangstanker, paranoia, præmatur ejakulation, søvnanfald, social angst, selvmordstanker |
| Nervesystemet |  | Bevægeforstyrrelser, somnolens, svimmelhed, hovedpine, Parkinsons sygdom | Paræstesi, balancesygdomme, hypoæstesi, dystoni, gener i hovedet, dysartri, besvimelse, kognitiv forstyrrelse | Abnormal koordinationsevne, opmærksomhedsforstyrrelse, smagsforstyrrelse, hyporefleksi, radikulær smerte, uro i benene, bedøvelse |
| Øjne |  | Grå stær | Sløret syn, skotom, dobbeltsyn, lysskyhed, nethindesygdomme, øjenkatar, grøn stær | Svagsynethed, kromatopsi, diabetisk øjensygdom, rødsyn, øjenblødning, øjensmerter, øjenlågsødem, langsynethed, hornhindebetændelse, forøget tåresekretion, natteblindhed, optisk ødem, presbyopi, skelen |
| Øre og labyrint |  |  | Svimmelhed |  |
| Hjerte |  |  | Hjertebanken, takykardi, bradykardi, arytmi | Hjerteinfarkt |
| Vaskulære sygdomme |  | Ortostatisk hypotension | Hypertension, hypotension, åreknuder | Arteriespasme, åreforkalkning, hypertensiv krise |
| Luftveje, thorax og mediastinum |  |  | Hoste, dyspnø, rhinorrhoea | Bronkospasme, dysfoni, smerter i orapharynx, spasmer i oropharynx |
| Mave-tarm-kanalen |  | Kvalme | Forstoppelse, dyspepsi, opkastning, tør mund, diarré, mavesmerter, gastritis, flatulens, oppustethed, spytudskillelse, gastroøsofageal reflukssygdom, aftøs stomatitis | Mavesår, opkastnings­fornemmelser, øvre mave-tarm-blødning |
| Lever og galdeveje |  |  |  | Gulsot |
| Hud og subkutane væv |  |  | Svedtendens, diffus kløe, lysfølsomme reaktioner, hudrødme | Alopeci, blærer, kontaktdermatitis, dermatose, blodudtrædning, aktinisk keratose, nattesved, hudsmerte, pigmenteringssygdom, psoriasis, arp |
| Knogler, led, muskler og bindevæv |  |  | Rygsmerter, ledsmerter, muskelsammentrækninger, muskelstivhed, ekstremitetsmerter, muskelslaphed, tunghedsfølelse | Morbus Bechterew (spondylitis ankylopoietica), lændesmerte, hævelser i leddene, muskuloskeletale smerter myalgi, nakkesmerter, artrose, synovialcyste |
| Nyrer og urinveje |  |  | Natlig vandladning, vandladningsbesvær | Imperiøs vandladningstrang, polyuri, pyuri, tøven ved urinering |
| Det reproduktive system og mammae |  |  | Erektil dysfunktion | Prostatahyperlapsi, brystlidelse, brystsmerter |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet |  |  | Træthed, asteni, gangforstyrrelser, perifert ødem, smerter, varmefølelse | Nedsat lægemiddeleffekt, lægemiddeltolerance, kuldefølelse, utilpashed, pyreksi, xerose |
| Undersøgelser |  |  | Vægttab, vægtstigning, øget blod-kreatinfosfokinase, forøget antal blodtriglycerider, stigning i blodsukker, øget blod i urinen, forøget alkalisk fosfatase i blodet, forhøjet plasmakuldioxid, forhøjet kreatinin i blodet, forlænget elektrokardiogram QT, abnormal leverfunktionstest, abnormal urinanalyse, stigning i blodtryk, fald i blodtryk, abnormale øjensymptomprocedurer | Fald i kalciumindhold i  blodet, fald i kaliumindhold i blodet, fald i kolestorol i blodet, forhøjet  kropstemperatur,  hjertemislyd, abnormal hjerte-stress-test,  lavere hæmatokrit,  lavere hæmoglobin,  lavere internationalt  normaliseret ratio,  lavere lymfocyttal,  lavere trombocyttal,  forhøjet lavdensitet-lipoprotein |
| Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer |  | Fald | Knoglebrud i foden | Kvæstelse, fedtemboli, kranietraume, mundlæsion, knoglelæsion |
| Sociale forhold |  |  |  | Hasardspil |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Dyskinesi opstod tidligt i behandlingen, blev vurderet som "alvorlig", førte til afbrydelse hos meget få patienter (ca. 1,5 %), og krævede ikke reduktion af dosis hos nogen patienter.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Hos en patient, der mistænkes for at have taget mere end den daglige ordinerede dosis på 100 mg i en måned, blev der indberettet symptomer på forvirring, søvnighed, glemsomhed og forstørrede pupiller. Disse symptomer forsvandt ved seponering af lægemidlet, uden mén.

Det forventede mønster af hændelser eller symptomer efter forsætlig eller utilsigtet overdosering med safinamid vil være dem, som relaterer til den farmakodynamiske profil: MAO-B-hæmning med aktivitetsafhængig hæmning af Na+-kanaler. Symptomerne på en overdreven MAO-B-hæmning (forøgelse i dopamin-niveau), kan omfatte hypertension, postural hypotension, hallucinationer, agitation, kvalme, opkastning og dyskinesi.

Der er ingen kendt modgift mod safinamid eller nogen specifik behandling for safinamid-overdosering. Hvis der sker en betydelig overdosering, bør safinamid-behandlingen seponeres, og understøttende behandling bør administreres som klinisk indiceret.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiparkinsonmiddel, monoaminooxidase-B-hæmmer. ATC-kode: N04BD03.

Virkningsmekanisme

Safinamid virker gennem både dopaminerge og ikke-dopaminerge virkningsmekanismer. Safinamid er en højst selektiv og reversibel MAO-B-hæmmer, der forårsager en stigning i ekstracellulære niveauer af dopamin i striatum. Safinamid er forbundet med tilstandsafhængig hæmning af spændingsstyrede natriumkanaler (Na+) og modulation af stimuleret frigivelse af glutamat. Det er ikke påvist i hvor høj grad den ikke-dopaminerge effekt bidrager til den overordnede effekt.

Farmakodynamisk virkning

Farmakokinetiske populationsmodeller udviklet fra studier med patienter med Parkinsons sygdom viser, at de farmakokinetiske og farmakodynamiske effekter af safinamid ikke var afhængige af alder, køn, vægt, nyrefunktion og eksponering for levodopa, hvilket indikerer, at der ikke kræves dosisjustering på baggrund af disse variable. Samlede analyseresultater af bivirkningsdata fra placebo-kontrollerede studier med patienter med Parkinsons sygdom tyder på, at samtidig administration af safinamid sammen med en bred kategori af almindeligt anvendte lægemidler i denne patientgruppe (antihypertensiva, beta-blokkere, kolesterolsænkende, ikke-steroide anti-inflammatoriske, protonpumpe-hæmmere, antidepressiva, etc.) ikke var forbundet med en øget risiko for bivirkninger. Studierne er ikke stratificerede for comedicinering, og ingen randomiserede interaktionsstudier er foretaget for disse lægemidler.

Klinisk virkning

*Undersøgelse af PD-patienter i mellemfasen eller den senere fase*

Virkningen af safinamid som tillægsbehandling i mellemfasen eller den senere fase af PD (*late-stage PD*, LSPD) hos patienter med motoriske fluktuationer, der på nuværende tidspunkt behandles med L-dopa alene eller i kombination med andre PD-lægemiddel­produkter, blev evalueret i to dobbeltblindede placebo-kontrollerede studier: Studie SETTLE (studie 27919; 50-100 mg/dag i 24 uger) og studie 016/018 (50 og 100 mg/dag i 2 år, dobbeltblindet placebo-kontrolleret studier).

Den primære virkningsparameter var ændringen fra udgangspunktet til endepunktet i ‘ON tid uden generende dyskinesi’.

Sekundær virkningsparameter inkluderer OFF tid, UPDRS ll og lll (Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (samlet vurderingsskema for Parkinson) - pkt. ll og lll), og CGI-C (*Clinical Global Impression of Change*).

Både SETTLE- og 016/018-studierne viste signifikant bedre resultater med safinamid sammenlignet med placebo, med måldosis på 50 og 100 mg/dag for den primære og de valgte sekundære virkningsvariable, som opsummeret i tabellen nedenfor. Virkningen på ON tid fortsatte ved slutningen af den 24-måneder lange dobbeltblindede behandlingsperiode for begge safinamid-doser sammenlignet med placebo.

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Undersøgelse** | **016**  **(24 uger)** | | | **016/018**  **(2 år)** | | | **27919 (SETTLE)**  **(24 uger)** | |
| **Dosis (mg/dag)** (a) | **Placebo** | **Safinamide** | | **Placebo** | **Safinamide** | | **Placebo** | **Safinamide** |
| **50** | **100** | **50** | **100** | **50-100**  **(d)** |
| **Randomiseret** | 222 | 223 | 224 | 222 | 223 | 224 | 275 | 274 |
| **Alder (år)** (b) | 59,4  (9,5) | 60,1  (9,7) | 60,1  (9,2) | 59.4  (9,5) | 60,1  (9,7) | 60,1  (9,2) | 62,1  (9,0) | 61,7  (9,0) |
| **PD varighed (år)**  (b) | 8,4  (3,8) | 7,9  (3,9) | 8,2  (3,8) | 8,4  (3,8) | 7,9  (3,9) | 8,2  (3,8) | 9,0  (4,9) | 8,9  (4,4) |
| **ON tid uden generende dyskinesi (timer) (c)** | | | | | | | | |
| Udgangspunkt (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) |
| LSM  forandring (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 Diff 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-værdi |  | 0,0054 | 0.0002 |  | 0,0110 | 0,0028 |  | <0,0001 |
| **OFF tid (timer) (c)** | | | | | | | | |
| Udgangspunkt (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) |
| LSM  forandring (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 Diff 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-værdi |  | 0,0002 | <0,0001 |  | 0,0028 | 0,0003 |  | <0,0001 |
| **UPDRS III (c)** | | | | | | | | |
| Udgangspunkt (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) |
| LSM  forandring (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 Diff 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-værdi |  | 0,0207 | 0,0010 |  | 0,0939 | 0,0047 |  | 0,0514 |
| **UPDRS II (c)** | | | | | | | | |
| Udgangspunkt (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) |
| LSM  forandring (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 Diff 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-værdi |  | 0,0367 | 0,0007 |  | 0,0676 | 0,0010 |  | 0,0564 |
| **Respondent-analyse (post-hoc) (e) n(%)** | | | | | | | | |
| ON tid  øgning  ≥60 minutter | 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-værdi |  | 0,0233 | 0,0122 |  | 0,0308 | 0,1481 |  | 0,0013 |
| ≥60 minutters øgning  ON tid og fald i OFF  tid og ≥30 % forbedring  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-værdi |  | 0,0216 | 0,0061 |  | 0,0671 | 0,0827 |  | 0,0017 |
| CGI-C: patienter der  viser stor/meget  stor forbedring | 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-værdi (f) |  | 0,0017 | 0,0002 |  | 0,0962 | 0,0575 |  | <0,0001 |
| (a) Tilstræbt daglig dosis, (b) Gns. (SD), (c) analyse-population (mITT); MMRM model for forandring fra udgangspunkt til endepunkt inklusiv behandling, region og besøg som faste påvirkninger, og udgangspunktsværdi som en kovariant; (d) tilstræbt daglig dosis på 100 mg; (e) analyse-population (mITT): data er præsenteret som antallet (procentdel) af patienter i hver gruppe der opfylder respondent-definitionen, (f) chi-square test af sandsynlighedsratio hos behandlingsgruppen sammenlignet med placebo ved brug af en logistisk regressionsmodel med fastsat effekt for behandling og land.  SE Standardfejl, SD standardafvigelse, LSM Least Square Mean, LS Diff. Least Square Difference vs placebo  mITT population: undersøgelse 016/018 - placebo (n=212), safinamid 50 mg/dag (n=217) og 100 mg/dag (n=216), og SETTLE - placebo (n=270), safinamid 50-100 mg/dag (n=273). | | | | | | | | |

Pædiatrisk population

De farmakodynamiske virkninger af safinamid er ikke blevet vurderet hos børn og unge.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Safinamid absorption er hurtig efter enkelt eller multipel oral dosering og nåede tmax i tidsintervallet 1,8- 2,8 timer efter dosering under faste. Den absolutte biotilgængelighed er høj (95 %), og viser, at safinamid næsten absorberes fuldstændigt efter oral administration og førstepasseringsmetabolisme er ubetydelig. Den høje absorption klassificerer safinamid som en meget gennemtrængelig substans.

Fordeling

Fordelingsvolumen (Vss) er ca. 165 l, hvilket er 2,5 gange kroppens volumen og indikerer omfattende ekstravaskulær fordeling af safinamid. Total clearance blev bestemt til at være 4,6 l/t og klassificerer safinamid som en substans med lav clearance.

Plasmaproteinbinding af safinamid er 88-90 %.

Biotransformation

Hos mennesker elimineres safinamid næsten udelukkende via metabolisering (urinudskillelse af uforandret safinamid var <10 %) hovedsageligt formidlet gennem højkapacitet-amidase, som endnu ikke er karakteriseret. *In vitro*-eksperimenter indikerer, at amidaser i humane hepatocytter førte til fuldstændig suppression af dannelsen af NW-1153. Amidase i blod, plasma, serum, simulerede gastriske væsker, simulerede intestinale væsker samt humant carboxyleterase hCE-1 og hCE-2 er ikke ansvarlig for biotransformationen af safinamid til NW-1153. Amidase FAAH kunne katalysere dannelsen af NW-1153 i mindre grad, og derfor er det sandsynligt, at andre amidaser er med i omdannelsen til NW-1153. Safinamids metabolisme afhænger ikke af cytochrom P450 (CYP)-baserede enzymer.

Klarlæggelse af metabolitstrukturer afslørede tre metaboliseringsveje for safinamid. Den primære vej involverer hydrolytisk oxidation af amiddelen, som fører til den primære metabolit 'safinamidsyre’ (NW-1153). Den anden vej involverer oxidativ spaltning af etherbindingen og danner ‘*O*-debenzyleret safinamid’ (NW-1199). Endelig dannes ‘*N*-dealkyleret syre (NW-1689) ved oxidativ spaltning af aminbinding af enten safinamid (mindre) eller den primære safinamid syremetabolit (NW-1153) (større). ‘Den*N*-dealkylerede syre’ (NW-1689) gennemgår konjugation med glucuronsyre og giver acylglukuronid. Ingen af disse matabolitter er farmakologisk aktive.

Safinamid ser ikke ud til signifikant at inducere eller hæmme enzymer ved klinisk relevante systemiske koncentrationer. *In vitro* metabolismestudier indikerer, at der ikke er induktion eller hæmning i betydelig grad af cytochrom P450, CYP2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A3/5 ved relevante koncentrationer (Cmax af frit safinamid 0,4 μM ved 100 mg/dag) hos mennesker. Dedikerede lægemiddelinteraktionsstudier udført med ketoconazol, L-dopa og CYP1A2- og CYP3A4-substrater (koffein og midazolam), afslørede ingen klinisk signifikant effekt på farmakokinetikken af safinamid, eller L-dopa, koffein og midazolam.

Et massebalancestudie viste, at plasma AUC0-24t med uændret 14C-safinamid udgjorde ca. 30 % af den samlede radioaktivitet AUC0-24t, hvilket indikerer en omfattende metabolisme.

Transportører

Indledende *in vitro*-studier har påvist, at safinamid ikke er et substrat for transportørerne P-gp, BCRP, OAT1B1, OAT1B3, OATP1A2 eller OAT2P1. Metabolit NW-1153 er ikke et substrat for OCT2 eller OAT1, men det er et substrat for OAT3. Denne interaktion har potentiale til at reducere clearance af NW-1153 og øge dets eksponering. Den systemiske eksponering af NW-1153 er dog lav (1/10 af safinamid), og da det metaboliseres til sekundære og tertiære metabolitter, er det usandsynligt, at det har nogen klinisk relevans.

Safinamid hæmmer BCRP i tyndtarmen midlertidigt (se pkt. 4.5). Ved koncentrationer på 50Μm hæmmede safinamid OATP1A2 og OATP2P1. Safinamids relevante plasmakoncentrationer er betydeligt lavere, og det er derfor usandsynligt, at en interaktion med samtidigt administration af substrater af disse transportører vil have klinisk relevans. NW-1153 hæmmer ikke OCT2, MATE1 eller MATE2-K ved koncentrationer op til 5μM.

Linearitet/non-linearitet

Safinamids farmakokinetiske profil er lineær efter enkle og gentagne doser. Der blev ikke observeret nogen tidsafhængighed.

Elimination

Safinamid gennemgår næsten fuldstændig metabolisk omdannelse (<10 % af den administrerede dosis blev fundet uændret i urinen). Substansrelateret radioaktivitet udskiltes overvejende i urinen (76 %), og kun i ringe grad i fæces (1,5 %) efter 192 timer. Den terminale halveringstid af den samlede radioaktivitet var cirka 80 timer.

Eliminationshalveringstiden for safinamid er 20-30 timer. Steady-state nås inden for én uge.

Patienter med nedsat leverfunktion

Safinamid-eksponering hos patienter med mild leversygdom steg marginalt (30 % i AUC), mens eksponering for patienter med moderat nedsat leverfunktion steg med cirka 80 % (se pkt. 4.2).

Patienter med nedsat nyrefunktion

Moderat eller svært nedsat nyrefunktion ændrede ikke eksponeringen for safinamid sammenlignet med raske forsøgspersoner (se pkt. 4.2).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Der blev observeret nethindedegeneration hos gnavere efter gentagne doseringer med safinamid, som resulterede i systemisk eksponering, som lå under den forventede systemiske eksponering hos patienter, der fik maksimal terapeutisk dosis. Der observeredes ingen nethindedegeneration hos aber trods højere systemisk eksponering end hos gnavere eller hos patienter med maksimal human dosis.

Langtidsstudier i dyr har vist kramper (1,6 til 12,8 gange human klinisk eksponering, baseret på plasma-AUC). Der blev kun observeret leverhypertrofi og ændringer i fedt i gnaveres lever ved eksponeringer svarende til mennesker. Phospholipider blev hovedsageligt set i lunger hos gnavere (ved en eksponering svarende til mennesker) og aber (ved en eksponering 12 gange højere end hos mennesker).

Safinamid viste ikke genotoksisk potentiale i *in vivo* og i adskillige *in vitro*-systemer med bakterier eller pattedyrceller.

De opnåede resultater fra karcinogenicitetsstudier hos mus og rotter viste ingen tegn på tumorigent potentiale relateret til safinamid ved systemisk eksponering på op til 2,3 til 4,0 gange respektive den forventede systemiske eksponering hos patienter, der fik den maksimale terapeutiske dosis.

Fertilitetsstudier med hunrotter viste reduceret antal implantationer og corpora lutea ved eksponeringer på over 3 gange den forventede humane eksponering. Hanrotter viste en moderat unormal morfologi og reduceret hastighed af sædceller ved eksponeringer over 1,4 gange den forventede humane eksponering. Fertiliteten hos hanrotter var upåvirket.

I studier med embryoføtal udvikling hos rotter og kaniner induceredes misdannelser ved safinamid-eksponeringer hhv. 2 og 3 gange højere end humane kliniske eksponeringer. Kombinationen af safinamid med levodopa/carbidopa resulterede i yderligere effekter i studiet af embryo- og fosterudvikling med en højere incidens af føtale skeletabnormiteter end set med begge behandlinger alene.

I et præ- og postnatalt udviklingsstudie med rotter, observeredes dødelighed hos unger, manglende mælk i maven og neonatal hepatotoksicitet ved dosisniveauer svarende til den forventede kliniske eksponering. Toksiske effekter på leveren og ledsagende symptomer som gul/orange hud og kranium i unger udsat for safinamid under amning, er hovedsagelig medieret via in utero eksponering, men eksponering via modermælken har kun mindre betydning.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne:

Mikrokrystallinsk cellulose

Crospovidon, type A

Silica, kolloid vandfri

Magnesiumstearat

Filmovertræk:

Hypromellose (E464)

Macrogol 6000 (E1521)

Kaliumaluminiumsilikat (E555)

Titandioxid (E171)

Jernoxid rød (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant

**6.3 Opbevaringstid**

3 år

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

PVC/PVDC/Aluminium blisterpakning med 14, 28, 30, 90 og 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Vivanta Generics s.r.o.

Trtinova 260/1, Cakovice,

19600, Prague 9

Tjekkiet

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

50 mg: 70370

100 mg: 70371

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

23. april 2025

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-