

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Safinamid Vivanta 50 mg Filmtabletten
Safinamid Vivanta 100 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Safinamid Vivanta 50 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält Safinamidmesilat entsprechend 50 mg Safinamid.

Safinamid Vivanta 100 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält Safinamidmesilat entsprechend 100 mg Safinamid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Safinamid Vivanta 50 mg Filmtabletten

Orangefarbene, runde Filmtablette mit einem Durchmesser von 7 mm und metallischem Glanz, mit der Prägung „MS“ auf einer Seite und „18“ auf der anderen Seite.

Safinamid Vivanta 100 mg Filmtabletten

Orangefarbene, runde Filmtablette mit einem Durchmesser von 9 mm und metallischem Glanz, mit der Prägung „MS“ auf einer Seite und „19“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Safinamid Vivanta ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit (PK) als Zusatztherapie zu einer stabilen Dosis Levodopa (L-Dopa) (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson-Arzneimitteln) bei Patienten im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Behandlung mit Safinamid sollte mit einer Dosis von 50 mg täglich begonnen werden. Diese Tagesdosis kann je nach den individuellen klinischen Erfordernissen auf 100 mg/Tag erhöht werden.

Wurde eine Dosis ausgelassen, sollte die nächste Dosis am folgenden Tag zur üblichen Zeit eingenommen werden.

Ältere Menschen

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Zur Anwendung von Safinamid bei Patienten im Alter über 75 Jahren liegen nur begrenzte Erfahrungen vor.

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Anwendung von Safinamid ist bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die niedrigere Dosis von 50 mg/Tag wird für Patienten mit mittelschwer eingeschränkter Leberfunktion empfohlen. Schreitet die Leberfunktionsstörung vom mittelschweren ins schwere Stadium fort, sollte Safinamid abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Safinamid bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Safinamid sollte mit Wasser eingenommen werden.

Safinamid kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Gleichzeitige Behandlung mit anderen Monoaminoxidase-(MAO)-Hemmern (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).
- Gleichzeitige Behandlung mit Pethidin (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).
- Anwendung bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.2).
- Anwendung bei Patienten mit Albinismus, Netzhautdegeneration, Uveitis, erblich bedingter Retinopathie oder schwerer progressiver diabetischer Retinopathie (siehe Abschnitte 4.4 und 5.3).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemeiner Warnhinweis

Im Allgemeinen kann Safinamid zusammen mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) in der niedrigsten wirksamen Dosis angewendet werden, sofern besonderes Augenmerk auf die serotonergen Symptome gelegt wird. Insbesondere sollte die gleichzeitige Anwendung von Safinamid und Fluoxetin oder Fluvoxamin vermieden werden oder diese Arzneimittel sollten, sofern eine gleichzeitige Behandlung erforderlich ist, in niedriger Dosis angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5). Eine Auswaschphase entsprechend fünf Halbwertszeiten des zuvor angewendeten SSRI sollte vor Einleitung der Behandlung mit Safinamid in Betracht gezogen werden.

Zwischen dem Absetzen von Safinamid und dem Beginn einer Behandlung mit MAO-Hemmern oder Pethidin müssen mindestens 7 Tage liegen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5.)

Wenn Safinamid gleichzeitig mit Produkten angewendet wird, die BCRP-Substrate sind, ziehen Sie bitte die Fachinformation des jeweiligen Arzneimittels zurate.

Eingeschränkte Leberfunktion

Vorsicht ist geboten, wenn eine Behandlung mit Safinamid bei Patienten mit mittelschwer eingeschränkter Leberfunktion eingeleitet wird. Schreitet die Einschränkung der Leberfunktion vom mittelschweren ins schwere Stadium fort, sollte Safinamid abgesetzt werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 5.2).

Potenzial für eine Netzhautdegeneration bei Patienten mit anamnestisch bekannter Netzhauterkrankung

Safinamid darf nicht angewendet werden bei Patienten mit einer ophthalmologischen Vorgeschichte, die das Risiko von potenziellen Wirkungen auf die Netzhaut erhöhen könnte (z.B. Patienten mit positiver Familienanamnese für Netzhauterkrankungen oder anamnestisch bekannte Uveitis), siehe Abschnitte 4.3 und 5.3.

Impulskontrollstörungen (IKS)

Impulskontrollstörungen können bei Patienten auftreten, die mit Dopamin-Agonisten und/oder dopaminergen Therapien behandelt werden. Auch bei Anwendung anderer MAO-Hemmer wurden bereits Fälle von IKS berichtet. Eine Behandlung mit Safinamid wurde bisher nicht mit einem zunehmenden Auftreten von IKS in Verbindung gebracht.

Patienten und Betreuer sollten besonders auf die verhaltensbezogenen Symptome von IKS aufmerksam gemacht werden, die bei mit MAO-Hemmern behandelten Patienten beobachtet wurden, z.B. Fälle von Zwangshandlungen, Zwangsgedanken, Spielsucht, verstärkter Libido, Hypersexualität, impulsivem Verhalten und zwanghaftem Ausgeben von Geld oder Kaufsucht.

Dopaminerge Nebenwirkungen

Wenn Safinamid als Begleittherapie zu Levodopa angewendet wird, können sich die Nebenwirkungen von Levodopa verstärken, eine bereits vorliegende Dyskinesie kann sich verschlimmern und eine Reduktion der Levodopa-Dosis erfordern. Diese Wirkung zeigte sich nicht, wenn Safinamid im frühen Parkinson-Stadium zusätzlich zu Dopamin-Agonisten angewendet wurde.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln *in vivo* und *in vitro*

MAO-Hemmer und Pethidin

Safinamid darf nicht zusammen mit anderen MAO-Hemmern (z.B. Moclobemid) angewendet werden, da das Risiko einer nicht-selektiven MAO-Hemmung bestehen könnte, die möglicherweise zu einer hypertensiven Krise führt (siehe Abschnitt 4.3).

Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden bei der gleichzeitigen Anwendung von Pethidin und MAO-Hemmern berichtet. Da es sich hierbei um eine Wirkung der Arzneimittelklasse handeln kann, ist die gleichzeitige Anwendung von Safinamid und Pethidin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Es liegen Berichte zu Arzneimittel-Wechselwirkungen bei der gleichzeitigen Anwendung von MAO-Hemmern und Sympathomimetika vor. Im Hinblick auf die MAO-hemmende Wirkung von Safinamid ist bei der gleichzeitigen Anwendung von Safinamid und Sympathomimetika, wie sie in nasalen und oralen Dekongestiva oder in Erkältungspräparaten mit Ephedrin oder Pseudoephedrin vorkommen, Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Dextromethorphan

Es liegen Berichte zu Arzneimittel-Wechselwirkungen bei der gleichzeitigen Anwendung von Dextromethorphan und nicht-selektiven MAO-Hemmern vor. Im Hinblick auf die MAO-hemmende Wirkung von Safinamid wird die gleichzeitige Anwendung von Safinamid und Dextromethorphan nicht empfohlen; wenn eine gleichzeitige Behandlung erforderlich ist, ist bei der Anwendung Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Antidepressiva

Die gleichzeitige Anwendung von Safinamid und Fluoxetin oder Fluvoxamin sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4); diese Vorsichtsmaßnahme basiert auf dem – wenn auch seltenen – Auftreten schwerwiegender Nebenwirkungen (z.B. dem Serotoninsyndrom), die bei der Anwendung von SSRI und Dextromethorphan zusammen mit MAO-Hemmern vorgekommen sind.

Gegebenenfalls sollte bei der gleichzeitigen Anwendung dieser Arzneimittel die niedrigste wirksame Dosis angewendet werden. Eine Auswaschphase entsprechend fünf Halbwertszeiten des zuvor angewendeten SSRI sollte vor Einleitung der Behandlung mit Safinamid in Betracht gezogen werden.

Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden bei der gleichzeitigen Anwendung von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI), trizyklischen/tetrazyklischen Antidepressiva und MAO-Hemmern berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Im Hinblick auf die selektive und reversible MAO-B-hemmende Aktivität von Safinamid können Antidepressiva zwar angewendet werden, sollten aber in der niedrigsten erforderlichen Dosis angewendet werden.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln *in vivo* und *in vitro*

Safinamid kann BCRP *in vitro* vorübergehend hemmen. In Arzneimittelinteraktionsstudien am Menschen wurde eine schwache Interaktion mit Rosuvastatin (Zunahme des AUC-Werts um das 1,25- bis 2,00-Fache) und keine signifikante Interaktion mit Diclofenac festgestellt. Es wird empfohlen, Patienten zu überwachen, wenn Safinamid gleichzeitig mit Arzneimitteln, die BCRP-Substrate sind (z.B. Rosuvastatin, Pitavastatin, Pravastatin, Ciprofloxacin, Methotrexat, Topotecan, Diclofenac oder Glyburid), eingenommen wird, und deren Fachinformation zurate zu ziehen, um festzustellen, ob eine Dosisanpassung notwendig ist.

Safinamid wird fast ausschließlich über Metabolisierung eliminiert, dies wird hauptsächlich durch bisher nicht näher beschriebene Amidasen mit hoher Kapazität vermittelt. Safinamid wird vorwiegend über den Urin ausgeschieden. In humanen Lebermikrosomen (HLM) scheint der Schritt der N-Dealkylierung von CYP3A4 katalysiert zu werden, da die Clearance von Safinamid in HLM um 90% von Ketoconazol gehemmt wurde.

Safinamid hemmt OCT1 *in vitro* in klinisch relevanten Konzentrationen im Pfortaderblut. Daher ist Vorsicht geboten, wenn Safinamid gleichzeitig mit Arzneimitteln verabreicht wird, die OCT1-Substrate sind und eine vergleichbare T_{max} wie Safinamid haben (2 Stunden) (z.B. Metformin, Aciclovir, Ganciclovir), da die Kombination zu einer erhöhten Exposition mit diesen Substraten führen könnte.

Der Metabolit NW-1153 ist in klinisch relevanten Konzentrationen ein Substrat für OAT3. Arzneimittel, die OAT3 hemmen und als Begleitmedikation zu Safinamid angewendet werden, können die Clearance von NW-1153 vermindern und so die systemische Exposition erhöhen. Die systemische Exposition von NW-1153 ist niedrig (1/10 des ursprünglichen Safinamids). Diese potenzielle Erhöhung ist höchstwahrscheinlich nicht klinisch relevant, da NW-1153, das erste Produkt auf dem Stoffwechselweg, zu sekundären und tertiären Metaboliten weiter transformiert wird.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Safinamid sollte bei Frauen im gebärfähigen Alter nicht angewendet werden, es sei denn, eine zuverlässige Verhütungsmethode wird angewendet.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Safinamid bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Safinamid während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten vom Tier haben gezeigt, dass Safinamid in die Muttermilch ausgeschieden wird (für Details siehe Abschnitt 5.3).

Ein Risiko für den gestillten Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Safinamid sollte während der Stillzeit nicht eingenommen werden.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien weisen darauf hin, dass eine Behandlung mit Safinamid mit Nebenwirkungen auf die Reproduktionsleistung der weiblichen Ratte und die Spermienqualität in Verbindung steht. Die Fertilität der männlichen Ratte wird nicht beeinträchtigt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Somnolenz und Schwindel können während der Behandlung mit Safinamid auftreten, deshalb sollten die Patienten vor der Bedienung von gefährlichen Maschinen, einschließlich Kraftfahrzeugen, gewarnt werden, solange sie sich noch nicht ausreichend sicher sind, dass Safinamid sie nicht beeinträchtigt.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die während der Behandlung am häufigsten berichtete Nebenwirkung von Safinamid war Dyskinesie, wenn es in Kombination mit L-Dopa allein oder in Kombination mit anderen PK-Arzneimitteln angewendet wurde.

Es ist bekannt, dass schwerwiegende Nebenwirkungen bei der gleichzeitigen Anwendung von SSRIs, SNRIs, trizyklischen/tetracyklischen Antidepressiva und MAO-Hemmern auftreten, z.B. hypertensive Krise (hoher Blutdruck, Kollaps), malignes neuroleptisches Syndrom (Verwirrtheit, Schwitzen, Muskelrigidität, Hyperthermie, CPK-Anstieg), Serotonin-Syndrom (Verwirrtheit, Hypertonie, Muskelsteifigkeit, Halluzinationen) und Hypotonie. Es liegen Berichte über Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung von MAO-Hemmern und Sympathomimetika vor.

Impulskontrollstörungen; Spielsucht, gesteigerte Libido, Hypersexualität, zwanghaftes Ausgeben von Geld oder Kaufsucht, Essattacken (Binge-Eating) und zwanghaftes Essen können bei Patienten während der Behandlung mit Dopamin-Agonisten und/oder anderen dopaminergen Arzneimitteln auftreten.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die nachstehende Tabelle umfasst alle Nebenwirkungen in klinischen Studien, bei denen ein Zusammenhang in Betracht gezogen wurde.

Die Nebenwirkungen sind entsprechend ihrer Häufigkeit anhand der folgenden Konventionen geordnet: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklassen	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Harnwegsinfektionen	Bronchopneumonie, Furunkel, Nasopharyngitis, Pyodermie, Rhinitis, Zahninfektion, Virusinfektionen
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)			Basalzellkarzinom	Akrochordon, melanozytärer Nävus, seborrhoische Keratose, Hautpapillom
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Anämie, Leukopenie, Anomalie der roten Blutkörperchen	Eosinophilie, Lymphopenie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Verminderter Appetit, Hypertriglyceridämie, erhöhter Appetit, Hypercholesterolämie, Hyperglykämie	Kachexie, Hyperkaliämie
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit	Halluzinationen, Depressionen, anomale Träume, Angst, Verwirrheitszustände, Affektlabilität, gesteigerte Libido, Psychosen, Unruhe, Schlafstörungen	Zwangsstörungen, Delirium, Desorientiertheit, Illusionen, impulsives Verhalten, Libidoverlust, Zwangsgedanken, Paranoia, vorzeitige Ejakulation, Schlafattacken, soziale Phobie, Suizidgedanken
Erkrankungen des Nervensystems		Dyskinesie, Somnolenz, Schwindel, Kopfschmerzen, Parkinson-Krankheit	Parästhesie, Gleichgewichtsstörungen, Hypoästhesie, Dystonie, Kopfschmerzen, Dysarthrie, Synkopen, Kognitive Störungen	Koordinationsstörungen, Aufmerksamkeitsstörungen, Dysgeusie, Hyporeflexie, radikuläre Schmerzen, Restless-Legs-Syndrom, Sedierung
Augenerkrankungen		Katarakt	Visustrübung, Skotom, Diplopie, Photophobie, Erkrankungen der Netzhaut, Konjunktivitis, Glaukom	Amblyopie, Chromatopsie, diabetische Retinopathie, Erythroopsie, Augenblutung, Augenschmerzen, Augenlidödem, Hypermetropie,

Systemorganklassen	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
				Keratitis, gesteigerte Tränensekretion, Nachtblindheit, Papillenödem, Presbyopie, Strabismus
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Vertigo	
Herzerkrankungen			Herzklopfen, Tachykardie, Sinusbradykardie, Arrhythmien	Myokardinfarkt
Gefäßerkrankungen		Orthostatische Hypotonie	Hypertonie, Hypotonie, Krampfadern	Arterieller Spasmus, Arteriosklerose, hypertensive Krise
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Husten, Dyspnoe, Rhinorrhö	Bronchospasmus, Dysphonie, oropharyngeale Schmerzen, oropharyngealer Spasmus
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit	Verstopfung, Dyspepsie, Erbrechen, Mundtrockenheit, Diarrhoe, Abdominalschmerzen, Gastritis, Flatulenz, abdominale Distension, Speichelhypersekretion, gastroösophageale Refluxkrankheit, aphthöse Stomatitis	Magengeschwür, Würgen, Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt
Leber- und Gallenerkrankungen				Hyperbilirubinämie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			Hyperhidrose, allgemeiner Juckreiz, Photosensibilität, Erythem	Alopezie, Blasen, Kontaktdermatitis, Dermatoze, Ekchymose, lichenoidale Keratose, nächtliches Schwitzen, Hautschmerzen, Pigmentstörungen, Psoriasis, seborrhoische Dermatitis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Rückenschmerzen, Arthralgie, Muskelspasmen, Muskelrigidität, Schmerzen in den Extremitäten, Muskelschwäche, Gefühl der Schwere	Spondylitis ankylosans, Flankenschmerzen, Gelenkschwellungen, Schmerzen der Skelettmuskulatur, Myalgie, Nackenschmerzen, Osteoarthritis, Synovialzyste

Systemorganklassen	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Nykturie, Dysurie	Harndrang, Polyurie, Pyurie, verzögerter Harnfluss
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Erektile Dysfunktion	benigne Prostatahyperplasie, Erkrankungen der Brust, Brustschmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Fatigue, Asthenie, Gangstörungen, peripheres Ödem, Schmerzen, Hitzegefühl	verminderte Arzneimittelwirksamkeit, Arzneimittel-unverträglichkeit, Kältegefühl, Krankheitsgefühl, Pyrexie, Xerosis
Untersuchungen			Gewichtsverlust, Gewichtszunahme, Kreatinphosphokinase im Blut erhöht, Triglyceride im Blut erhöht, Blutzuckerspiegel erhöht, Harnstoff im Blut erhöht, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Bikarbonat im Blut erhöht, Kreatinin im Blut erhöht, EKG mit verlängerter QT-Zeit, anomaler Leberfunktionstest, anomale Urinanalysewerte, erhöhter Blutdruck, erniedrigter Blutdruck, anomaler ophthalmologischer Diagnosetest	Kalzium im Blut erniedrigt, Kalium im Blut erniedrigt, Cholesterin im Blut erniedrigt, erhöhte Körpertemperatur, Herzgeräusche, anomales Belastungs-EKG, Hämatokrit erniedrigt, Hämoglobin erniedrigt, International Normalized Ratio-Wert erniedrigt, Lymphozytenzahl erniedrigt, Blutplättchenzahl erniedrigt, Lipoprotein niedriger Dichte erhöht
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Stürze	Fußfraktur	Prellungen, Fetterembolien, Kopfverletzungen, Verletzungen des Mundes, Verletzungen des Skelettsystems
Soziale Umstände				Spielsucht

Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

Dyskinesie trat früh während der Behandlung auf, wurde als „schwerwiegend“ eingestuft, führte bei sehr wenigen Patienten (ca. 1,5%) zum Therapieabbruch und erforderte keine Dosisreduktion bei den Patienten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei einem Patienten mit Verdacht auf Einnahme von mehr als der verordneten Tagesdosis von 100 mg über einen Monat wurden Symptome von Verwirrtheit, Schläfrigkeit, Vergesslichkeit und erweiterte Pupillen berichtet. Diese Symptome klangen nach Absetzen des Arzneimittels ohne Folgen ab.

Die zu erwartenden Ereignisse oder Symptome nach absichtlicher oder unabsichtlicher Überdosierung von Safinamid entsprechen vermutlich seinem pharmakodynamischen Profil: MAO-B-Hemmung mit aktivitätsabhängiger Hemmung der Na⁺-Kanäle. Zu den Symptomen einer übermäßigen MAO-B-Hemmung (Erhöhung des Dopaminspiegels) könnten Hypertonie, lageabhängige Hypotonie, Halluzinationen, Agitiertheit, Übelkeit, Erbrechen und Dyskinesien zählen.

Ein Safinamid-Antidot oder eine spezifische Behandlung bei einer Überdosierung von Safinamid ist nicht bekannt. Im Falle einer beträchtlichen Überdosis sollte die Safinamid-Behandlung abgebrochen und nach klinischer Indikation eine unterstützende Behandlung erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Anti-Parkinson-Mittel, Monoaminoxidase-B-Hemmer
ATC-Code: N04BD03

Wirkmechanismus

Safinamid wirkt sowohl über einen dopaminergen als auch über einen nicht-dopaminergen Wirkmechanismus. Safinamid ist ein hoch-selektiver und reversibler MAO-B-Hemmer, der eine Erhöhung des extrazellulären Dopamin-Spiegels im Striatum auslöst. Safinamid wird mit der zustandsabhängigen Hemmung der spannungsgesteuerten Natrium (Na⁺)-Kanäle und der Modulation der stimulierten Freisetzung von Glutamat in Zusammenhang gebracht. Inwiefern die nicht-dopaminergen Wirkungen zur allgemeinen Wirkung beitragen, ist nicht erwiesen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Populations-PK-Modelle aus Studien an Patienten mit Parkinson-Krankheit weisen darauf hin, dass die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Wirkungen von Safinamid nicht abhängig von Alter, Geschlecht, Gewicht, Nierenfunktion und Levodopa-Exposition sind, was darauf schließen lässt, dass auf Grundlage dieser Variablen Dosisanpassungen nicht erforderlich sind.

Gepoolte Analysen von Daten zu unerwünschten Ereignissen aus placebo-kontrollierten Studien mit Parkinson-Patienten deuten darauf hin, dass die gleichzeitige Anwendung von Safinamid zusammen mit einer breiten Palette häufig bei dieser Patientenpopulation angewendeter Arzneimittel (Antihypertonika, Betablocker, Cholesterinsenker, nicht-steroidale entzündungshemmende Arzneimittel, Protonenpumpenhemmer, Antidepressiva etc.) nicht mit einem erhöhten Nebenwirkungsrisiko in Zusammenhang stand. Die Studien waren hinsichtlich der Begleitmedikation nicht stratifiziert, und es wurden für diese Arzneimittel keine randomisierten Studien zu Wechselwirkungen durchgeführt.

Klinische Wirksamkeit

Studien mit Parkinson-Patienten im mittleren bis Spätstadium

Die Wirksamkeit von Safinamid als Zusatztherapie bei Parkinson-Patienten im mittleren bis Spätstadium (LSPD) mit motorischer Fluktuation, die zum aktuellen Zeitpunkt L-Dopa allein oder in Kombination mit anderen PK-Arzneimitteln erhielten, wurde in zwei doppelblinden, placebo-kontrollierten Studien beurteilt: Studie SETTLE (Studie 27919; 50 - 100 mg/Tag; 24 Wochen) und Studie 016/018 (50 und 100 mg/Tag; 2-jährige, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie).

Der primäre Wirksamkeitsparameter bestand in der Änderung ab Baseline bis zum Endpunkt in „ON-Zeit ohne belastende Dyskinesie“.

Sekundäre Wirksamkeitsparameter enthielten OFF-Zeit-, UPDRS II- und III-Beurteilungen (Unified Parkinson's Disease Rating Scale – Abschnitte II und III) und CGI-C-Beurteilungen (Clinical Global Impression of Change).

Sowohl die SETTLE- als auch die 016/018-Studie wiesen für die in nachstehender Tabelle zusammengefassten primären sowie ausgewählte sekundäre Wirksamkeitsvariablen auf eine signifikante Überlegenheit der Safinamid-Zieldosen von 50 und 100 mg/Tag im Vergleich zu Placebo hin. Die ON-Zeit-Wirksamkeit blieb im Vergleich zum Placebo bis zum Ende der 24-monatigen doppelblinden Behandlungszeit für beide Safinamid-Dosen erhalten.

Studie	016 (24 Wochen)			016/018 (2 Jahre)			27919 (SETTLE) (24 Wochen)	
Dosis (mg/Tag) (a)	Placebo	Safinamid		Placebo	Safinamid		Placebo	Safinamid
		50	100		50	100		50-100 (Tag)
Randomisiert	222	223	224	222	223	224	275	274
Alter (Jahre) (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)
PK-Dauer (Jahre) (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-Zeit ohne belastende Dyskinesie (Std.) (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)

Studie	016 (24 Wochen)			016/018 (2 Jahre)			27919 (SETTLE) (24 Wochen)	
Dosis (mg/Tag) (a)	Placebo	Safinamid		Placebo	Safinamid		Placebo	Safinamid
		50	100		50	100		
Änderung 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 Diff. vs. Placebo		0,5	0,7		0,6	0,7		0,9
95%-KI		[0,1, 0,9]	[0,3, 1,0]		[0,1, 1,0]	[0,2, 1,1]		[0,6, 1,2]
p-Wert		0,0054	0,0002		0,0110	0,0028		<0,0001
OFF-Zeit (Std.) (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)
Änderung 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 Diff. vs. Placebo		-0,6	-0,7		-0,5	-0,6		-1,0
95%-KI		[-0,9, -0,3]	[-1,0, -0,4]		[-0,8, -0,2]	[-0,9, -0,3]		[-1,3, -0,7]
p-Wert		0,0002	<0,0001		0,0028	0,0003		<0,0001
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)
Änderung 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 Diff. vs. Placebo		-1,6	-2,3		-1,2	-2,1		-0,9
95%-KI		[-3,0, -0,2]	[-3,7, -0,9]		[-2,6, -0,2]	[-3,5, -0,6]		[-1,8, 0,0]
p-Wert		0,0207	0,0010		0,0939	0,0047		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)
Änderung 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 Diff. vs. Placebo		-0,7	-1,1		-0,6	-1,1		-0,4
95%-KI		[-1,3, -0,0]	[-1,7, -0,5]		[-1,3, 0,0]	[-1,8, -0,4]		[-0,9, 0,0]
p-Wert		0,0367	0,0007		0,0676	0,0010		0,0564
Responder-Analyse (post-hoc) (e) n (%)								
ON-Zeit-Anstieg ≥ 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-Wert		0,0233	0,0122		0,0308	0,1481		0,0013
≥ 60 Minuten Anstieg ON-Zeit und Abfall in OFF-Zeit und $\geq 30\%$ Verbesserung des 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-Wert		0,0216	0,0061		0,0671	0,0827		0,0017
CGI-C: Patienten mit	42 (19,8)	72 (33,2)	78 (36,1)	46 (21,7)	62 (28,6)	64 (29,6)	26 (9,5)	66 (24,4)

Studie	016 (24 Wochen)			016/018 (2 Jahre)			27919 (SETTLE) (24 Wochen)	
Dosis (mg/Tag) (a)	Placebo	Safinamid		Placebo	Safinamid		Placebo	Safinamid
		50	100		50	100		50-100 (Tag)
einer starken/sehr starken Verbesserung								
p-Wert (f)		0,0017	0,0002		0,0962	0,0575		<0,0001
(a) Tägliche Zieldosis, (b) Mittlere Standardabweichung (SD), (c) Analyse-Population (mITT); MMRM-Modell für Änderung von der Baseline bis zum Endpunkt, beinhaltet Behandlung, Region und Besuch als fixe Parameter für Wirksamkeit und Baseline-Wert als Kovariate; (d) Zieldosis 100 mg/Tag; (e) mITT-Analysepopulation; die Daten werden als Zahl (Prozentsatz) der Patienten in jeder Gruppe dargestellt, die die Responder-Definition erfüllen (f) Chi-Quadrat-Test zum Chancenverhältnis für die Behandlungsgruppen im Vergleich zum Placebo unter Verwendung eines logistischen Regressionsmodells, welches Behandlung und Region als fixe Parameter für Wirksamkeit beinhaltet. SE Standard Error (Standardfehler), SD Standard deviation (Standardabweichung), LSM Least Square Mean (Kleinste-Quadrate-Mittelwerte), LS Diff. Least Square Difference vs. Placebo (Mittlerer Unterschied zum Placebo nach der Methode der kleinsten Quadrate) mITT-Population: Studie 016/018 - Placebo (n = 212), Safinamid 50 mg/Tag (n = 217) und 100 mg (n = 216) sowie SETTLE - Placebo (n = 270), Safinamid 50 - 100 mg/Tag (n = 273).								

Kinder und Jugendliche

Die pharmakodynamischen Wirkungen von Safinamid bei Kindern und Jugendlichen wurden nicht untersucht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Resorption von Safinamid erfolgt nach oralen Einzel- und Mehrfachdosen rasch und erreicht $T_{\max}$ im nüchternen Zustand in einer Zeitspanne von 1,8 - 2,8 Std. nach Gabe. Die absolute Bioverfügbarkeit ist hoch (95%). Dies zeigt, dass Safinamid nach oraler Anwendung fast vollständig resorbiert wird und der First-Pass-Metabolismus zu vernachlässigen ist. Aufgrund seiner hohen Resorption ist Safinamid als Substanz mit hohem Permeationsvermögen zu klassifizieren.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen (V_d) beträgt etwa 165 l, also das 2,5-Fache des Körpervolumens, was auf eine extensive extravaskuläre Verteilung von Safinamid hinweist. Die totale Clearance wurde mit 4,6 l/h bestimmt; Safinamid wird also als „low clearance substance“ (Wirkstoff mit niedriger Clearance) eingestuft.

Die Plasma-Protein-Bindung von Safinamid beträgt 88 - 90%.

Biotransformation

Beim Menschen wird Safinamid fast ausschließlich über den Stoffwechsel ausgeschieden (die Urinausscheidung von unverändertem Safinamid betrug <10%), dies wird hauptsächlich durch bisher nicht näher beschriebene Amidasen mit hoher Kapazität vermittelt.

In-vitro-Experimente deuten darauf hin, dass eine Hemmung von Amidasen in humanen Hepatozyten zu einer vollständigen Suppression der NW-1153-Formation führte. Amidasen im Blut, Plasma, Serum, simulierten Magensaft und simulierten Intestinalsft sowie in den humanen Carboxylesterasen hCE-1 und hCE-2 sind für die Biotransformation von Sildenafil zu NW-1153 nicht verantwortlich. Die Amidase FAAH konnte die Formation von NW-1153 nur in niedrigen Raten katalysieren. Daher ist es wahrscheinlich, dass andere Amidasen an der Umwandlung in NW-1153 beteiligt sind. Der Stoffwechsel von Sildenafil hängt nicht von auf Cytochrom-P450 (CYP)-basierenden Enzymen ab.

Die Untersuchung der Metaboliten ergab drei Wege der Verstoffwechslung von Sildenafil. Der Hauptweg ist die hydrolytische Oxidation der Amidgruppe, bei der der primäre Metabolit „Sildenafilsäure“ (NW-1153) entsteht. Ein weiterer Weg ist die oxidative Spaltung der Etherbindung, bei der „O-debenzyliertes Sildenafil“ (NW-1199) gebildet wird. Der letzte Weg ist die Bildung von „N-dealkylierter Säure“ (NW-1689) durch die oxidative Spaltung der Aminbindung von Sildenafil (geringer Anteil) oder des primären Sildenafilsäure-Metaboliten (NW-1153) (großer Anteil). Die „N-dealkylierte Säure“ (NW-1689) wird mit Glukuronsäure konjugiert, wobei das zugehörige Acylglukuronid entsteht. Keine dieser Metaboliten sind pharmakologisch aktiv.

Sildenafil scheint Enzyme in klinisch relevanten systemischen Konzentrationen nicht signifikant zu induzieren oder zu inhibieren. *In-vitro*-Stoffwechselstudien ergaben Hinweise darauf, dass es durch Sildenafil in Konzentrationen, die für Dosierungen beim Menschen relevant sind ($C_{\max}$ des freien Sildenafils 0,4 μM bei 100 mg/Tag), keine wesentliche Induktion oder Inhibition von Cytochrom P450, CYP2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 und 3A3/5 gab. In speziellen Studien zu Arzneimittel-Wechselwirkungen mit Ketoconazol, L-Dopa sowie CYP1A2- und CYP3A4-Substraten (Koffein und Midazolam) konnten keine klinisch signifikanten Wirkungen auf die Pharmakokinetik von Sildenafil oder L-Dopa, Koffein und Midazolam nachgewiesen werden.

Eine Studie zur Massenbilanz zeigte, dass die Plasma-AUC_{0-24h} des unveränderten ¹⁴C-Sildenafils etwa 30% der AUC_{0-24h} für die Gesamtradioaktivität ausmachte, was auf einen umfangreichen Metabolismus hinweist.

Transporter

In vorläufigen *in-vitro*-Studien zeigte sich, dass Sildenafil kein Substrat für die Transporter P-gp, BCRP, OAT1B1, OAT1B3, OATP1A2 oder OATP2P1 ist. Der Metabolit NW-1153 ist kein Substrat für OCT2 oder OAT1, aber er ist ein Substrat für OAT3. Diese Wechselwirkung hat das Potenzial, die Clearance von NW-1153 zu reduzieren und seine Exposition zu erhöhen; jedoch ist die systemische Exposition von NW-1153 niedrig (1/10 des ursprünglichen Sildenafils) und höchstwahrscheinlich nicht klinisch relevant, da es zu sekundären und tertiären Metaboliten verstoffwechselt wird.

Sildenafil inhibiert BCRP vorübergehend im Dünndarm (siehe Abschnitt 4.5). Bei Konzentrationen von 50 μM , inhibierte Sildenafil OATP1A2 und OATP2P1. Die relevanten Plasmakonzentrationen von Sildenafil sind erheblich niedriger, daher ist eine klinisch relevante Wechselwirkung mit gleichzeitig angewendeten Substraten dieser Transporter unwahrscheinlich. NW-1153 ist bei Konzentrationen bis zu 5 μM kein OCT2-, MATE1- oder MATE2-K-Hemmer.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Pharmakokinetik von Sildenafil stellt sich nach Einzel- und Wiederholungsdosen linear dar. Es wurde keine zeitliche Abhängigkeit des Verlaufs beobachtet.

Elimination

Safinamid unterliegt einer fast vollständigen metabolischen Transformation (<10% der angewendeten Dosis wurden unverändert im Urin gefunden). Die wirkstoffbezogene Radioaktivität war nach 192 Stunden größtenteils über den Urin (76%) und nur in geringer Menge über den Stuhl (1,5%) ausgeschieden worden. Die terminale Eliminationshalbwertszeit der Gesamtradioaktivität betrug ca. 80 Std.

Die Eliminations-Halbwertszeit von Safinamid beträgt 20 - 30 Stunden. Der Steady-State wird innerhalb einer Woche erreicht.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Die Safinamid-Exposition war bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung geringfügig erhöht (30% bei der AUC), während die Exposition bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung um etwa 80% zunahm (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Eine mittelschwere oder schwere Nierenfunktionsstörung hatte keine Auswirkungen auf die Safinamid-Exposition im Vergleich zu gesunden Probanden. (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Eine Netzhautdegeneration wurde nach wiederholter Safinamid-Gabe bei Nagern beobachtet, die einer systemischen Exposition ausgesetzt waren, die unterhalb der erwarteten systemischen Exposition bei Patienten liegt, denen die maximale therapeutische Dosis gegeben wird. Bei Affen wurde trotz höherer systemischer Exposition als bei Nagern oder bei Patienten, die die maximale Humandosis erhielten, keine Netzhautdegeneration beobachtet.

Langzeitstudien an Tieren haben Konvulsionen gezeigt (1,6- bis 12,8-Faches der klinischen Exposition beim Menschen, basierend auf der Plasma-AUC). Leberhypertrophie und Fetteinlagerungen wurden nur in der Leber bei Nagern bei Expositionen, die der Exposition des Menschen ähnlich sind, beobachtet. Eine vorwiegend in der Lunge auftretende Phospholipidose wurde bei Ratten (bei Expositionen, die der Exposition des Menschen ähnlich sind) und bei Affen (bei mehr als 12-mal höheren Expositionen als die Exposition beim Menschen) beobachtet.

Safinamid zeigte in *In-vivo*- und in mehreren *In-vitro*-Systemen mit Bakterien oder Zellen von Säugern kein genotoxisches Potenzial.

Die Ergebnisse aus Studien zur Karzinogenität an Mäusen und Ratten ergaben in Verbindung mit Safinamid bei einer systemischen Exposition des jeweils 2,3- bis 4,0-Fachen der antizipierten systemischen Exposition bei Patienten, die die maximale therapeutische Dosis erhielten, keinen Hinweis auf ein tumor erzeugendes Potenzial.

Fertilitätsstudien bei weiblichen Ratten zeigten bei Expositionen von mehr als dem 3-Fachen der erwarteten Exposition beim Menschen eine verringerte Anzahl von Einnistungen und Gelbkörpern. Männliche Ratten zeigten bei Expositionen über dem 1,4-Fachen der erwarteten Exposition beim Menschen eine geringfügig abnorme Morphologie und eine verringerte Geschwindigkeit von Spermienzellen, die sich jedoch nicht auf die Fertilität der männlichen Ratten auswirkten.

Bei Studien an Ratten und Kaninchen zur embryo-fötalen Entwicklung wurden bei Safinamid-Expositionen des 2- bzw. 3-Fachen der klinischen Exposition beim Menschen Missbildungen induziert. Die Kombination aus Safinamid und Levodopa/Carbidopa führte in den Studien zur embryofötalen Entwicklung zu additiven Wirkungen mit einer höheren Inzidenz von fötalen Skelettanomalien als bei der Behandlung mit nur jeweils einem der Wirkstoffe.

In einer Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung von Ratten wurden bei Dosen, die der erwarteten klinischen Exposition entsprachen, Mortalität der Jungtiere, Fehlen von Milch im Bauch und neonatale Lebertoxizität beobachtet. Toxische Wirkungen auf die Leber und Begleitsymptome wie Gelb-/Orangefärbung von Haut und Schädel bei Jungtieren, die während des Säugens Safinamid ausgesetzt waren, werden hauptsächlich durch die Exposition im Uterus vermittelt, während die Exposition über die Muttermilch nur eine geringe Auswirkung hatte.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Crospovidon Typ A
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug

Hypromellose (E 464)
Macrogol 6000 (E 1521)
Muscovit, beschichtet mit Titandioxid (E 555)
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen.

Originalpackung mit 14, 28, 30, 90 und 100 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Vivanta Generics s.r.o.
Trtinová 260/1
196 00 CAKOVICE, PRAHA 9
Tschechische Republik

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

7014897.00.00
7014898.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

28.06.2025

10. STAND DER INFORMATION

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig