

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к специалистам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ксадаго, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ксадаго, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: сафинамид.

Ксадаго, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 65,88 мг сафинамида метансульфонат (в пересчете на сафинамид- 50 мг).

Ксадаго, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 131,76 мг сафинамида метансульфонат (в пересчете на сафинамид - 100 мг).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг

Круглые двояковогнутые таблетки от оранжевого до коричневого цвета с металлическим блеском, покрытые пленочной оболочкой, с тиснением “50” на одной стороне таблетки.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг

Круглые двояковогнутые таблетки от оранжевого до коричневого цвета с металлическим блеском, покрытые пленочной оболочкой, с тиснением “100” на одной стороне таблетки.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Для лечения взрослых пациентов старше 18 лет с идиопатической болезнью Паркинсона средней-поздней стадии с наличием флуктуаций и получающих стабильную дозу леводопы, в качестве дополнительной монотерапии или в комбинации с другими лекарственными препаратами для лечения болезни Паркинсона.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые

Лечение сафинамидом следует начинать с дозы 50 мг в сутки. Эта суточная доза может быть увеличена до 100 мг/сутки в зависимости от индивидуальной клинической необходимости. Если доза пропущена, следующую дозу следует принять в обычное время на следующий день.

Особые категории пациентов

Дети

Безопасность и эффективность сафинамида у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Препарат противопоказан к применению у детей в возрасте до 18 лет.

Пожилые

Пациентам пожилого возраста коррекции дозы не требуется.

Опыт применения сафинамида у пациентов старше 75 лет ограничен.

Пациенты с нарушением функции печени

Применение сафинамида у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью противопоказано (см. раздел 4.3).

Пациентам с легкой степенью печеночной недостаточности коррекции дозы не требуется.

Пациентам с умеренной печеночной недостаточностью рекомендуется более низкая доза - 50 мг/сутки.

Если печеночная недостаточность у пациентов прогрессирует от умеренной до тяжелой, прием сафинамида следует прекратить (см. раздел 4.4).

Пациенты с нарушением функций почек

Пациентам с почечной недостаточностью изменение дозы не требуется

Способ применения

Для приема внутрь.

Сафинамид следует запивать водой.

Сафинамид можно принимать вне зависимости от приема пищи.

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к сафинамиду или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Одновременное лечение другими ингибиторами моноаминоксидазы (МАО) (см. раздел 4.4 и 4.5).
- Сопутствующее лечение петидином (см. раздел 4.4 и 4.5).
- Применение у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (см. раздел 4.2).
- Применение у пациентов с альбинизмом, дегенерацией сетчатки, увеитом, наследственной ретинопатией или тяжелой прогрессирующей диабетической ретинопатией (см. разделы 4.4 и 5.3).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Общие указания

В большинстве случаев сафинамид может применяться вместе с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) в минимальной эффективной дозе с соблюдением мер предосторожности в отношении серотонинергических симптомов. В частности, следует избегать одновременного применения сафинамида и флуоксетина или флувоксамина, или, при необходимости сопутствующего лечения, эти лекарственные средства следует применять в низких дозах (см. раздел 4.5). До начала лечения сафинамидом следует учитывать отмывочный период для ранее использованных СИОЗС, соответствующий 5 периодам полувыведения.

Между прекращением приема сафинамида и началом лечения ингибиторами МАО или петидином должно пройти не менее 7 дней (см. раздел 4.3 и 4.5).

При одновременном применении сафинамида с препаратами, являющимися субстратами белка резистентности рака молочной железы (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP), пожалуйста, обратитесь к ОХЛП для этого конкретного лекарственного средства.

Нарушение функции печени

Следует соблюдать осторожность при начале лечения сафинамидом у пациентов с умеренной печеночной недостаточностью. В случае прогрессирования печеночной недостаточности от умеренной до тяжелой степени лечение сафинамидом следует прекратить (см. раздел 4.2, 4.3 и 5.2).

Потенциальная дегенерация сетчатки у пациентов с предшествующим заболеванием сетчатки в анамнезе

Сафинамид не следует назначать пациентам с офтальмологическим анамнезом, который подвергает их повышенному риску потенциальных эффектов на сетчатку (например, наследственное заболевание сетчатки в семейном анамнезе или увеит в анамнезе), см. раздел 4.3 и 5.3.

Расстройства привычек и влечений

Расстройства привычек и влечений могут возникать у пациентов, получающих агонисты дофамина и/или дофаминергические препараты. Отдельные сообщения о расстройствах привычек и влечений также наблюдались при применении других ингибиторов МАО. Лечение сафинамидом не было связано с каким-либо увеличением частоты появления расстройств привычек и влечений.

Пациенты и лица, осуществляющие уход, должны быть осведомлены о поведенческих симптомах расстройств привычек и влечений, которые наблюдались у пациентов, получавших ингибиторы МАО, включая случаи навязчивого состояния, навязчивых мыслей, патологического влечения к азартным играм, повышенного либидо, гиперсексуальности, импульсивного поведения и навязчивых трат или покупок.

Дофаминергические побочные эффекты

Сафинамид, применяемый в качестве дополнения к леводопе, может усиливать побочные эффекты леводопы, а ранее существовавшая дискинезия может усугубляться, что требует снижения дозы леводопы. Этот эффект не наблюдался при применении сафинамида в качестве дополнения к агонистам дофамина у пациентов с болезнью Паркинсона на ранней стадии.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Фармакодинамические лекарственные взаимодействия *in vivo* и *in vitro*

Ингибиторы МАО и петидин

Сафинамид не следует применять совместно с другими ингибиторами МАО (включая моклобемид), поскольку может возникнуть риск неселективного ингибирования МАО, что может привести к гипертоническому кризу (см. раздел 4.3).

Сообщалось о серьезных нежелательных реакциях при одновременном применении петидина и ингибиторов МАО. Поскольку это может быть побочным эффектом, одновременное применение сафинамида и петидина противопоказано (см. раздел 4.3).

Поступали сообщения о взаимодействии лекарственных средств при одновременном применении ингибиторов МАО и симпатомиметических лекарственных средств. Ввиду ингибирующей МАО активности сафинамида одновременное применение сафинамида и симпатомиметиков, таких как входящих в состав назальных и пероральных противоотечных средств или лекарственных средств от простуды, содержащих эфедрин или псевдоэфедрин, требует осторожности (см. раздел 4.4).

Декстрометорфан

Поступали сообщения о взаимодействии лекарственных средств при одновременном применении декстрометорфана и неселективных ингибиторов МАО. Ввиду ингибирующей МАО активности сафинамида одновременное применение сафинамида и декстрометорфана не рекомендуется, или, если такое сопутствующее лечение необходимо, его следует применять с осторожностью (см. раздел 4.4).

Антидепрессанты

Следует избегать одновременного применения сафинамида и флуоксетина или флувоксамина (см. раздел 4.4), в связи с риском возникновения, хотя и редких, серьезных нежелательных реакций (например, серотонинового синдрома), которые наблюдались при применении СИОЗС и декстрометорфана одновременно с ингибиторами МАО. При необходимости одновременное применение этих лекарственных средств должно осуществляться в минимальной эффективной дозе. До начала лечения сафинамидом следует учитывать отмывочный период для ранее использованных СИОЗС, соответствующий 5 периодам полувыведения.

Сообщалось о серьезных нежелательных реакциях при одновременном применении СИОЗС, ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН),

трициклических/тетрациклических антидепрессантов и ингибиторов MAO (см. раздел 4.4). Ввиду селективной и обратимой ингибирующей MAO-B активности сафинамида можно применять одновременно антидепрессанты, но в минимально необходимых дозах.

Фармакокинетические взаимодействия лекарственных средств *in vivo* и *in vitro*

Сафинамид может временно ингибировать BCRP *in vitro*. В исследованиях лекарственного взаимодействия у человека наблюдалось слабое взаимодействие с розувастатином (увеличение площади под кривой «концентрация-время» [AUC] в 1,25–2,00 раза), но существенного взаимодействия с диклофенаком обнаружено не было.

Рекомендуется наблюдать за пациентами при одновременном применении сафинамида с лекарственными средствами, которые являются субстратами BCRP (например, розувастатин, питавастатин, правастатин, ципрофлоксацин, метотрексат, топотекан, диклофенак или глибурид), и обращаться к их ОХЛП, чтобы определить, требуется ли коррекция дозы.

Элиминация сафинамида происходит практически исключительно путем метаболизма, в основном с помощью амидаз высокой емкости, которые еще не были охарактеризованы. Сафинамид выводится в основном с мочой. В микросомах печени человека стадия N-деалкилирования, по-видимому, катализируется изоферментом CYP3A4, поскольку клиренс сафинамида в микросомах печени человека ингибировался кетоконазолом на 90%.

Сафинамид ингибировал транспортер органических катионов (ОСТ) 1 *in vitro* в клинически значимых концентрациях в воротной вене. Поэтому необходимо соблюдать осторожность при одновременном приеме сафинамида с лекарственными средствами, которые являются субстратами ОСТ1 и имеют t_{max} , аналогичное сафинамиду (2 часа) (например, метформин, ацикловир, ганцикловир), поскольку экспозиция этих субстратов в результате может быть увеличена.

Метаболит NW-1153 является субстратом для OAT3 в клинически значимых концентрациях.

Лекарственные средства, являющиеся ингибиторами OAT3, применяемые одновременно с сафинамидом, могут снижать клиренс NW-1153 и, таким образом, могут увеличивать его системную экспозицию. Системная экспозиция NW-1153 является низкой (1/10 исходного сафинамида). Это потенциальное увеличение, скорее всего, не имеет клинического

значения, поскольку NW-1153, первый продукт метаболического пути, который далее превращается во вторичные и третичные метаболиты.

Дети

Исследования взаимодействия проводились только у взрослых.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные о применении сафинамида у беременных женщин отсутствуют или ограничены. Исследования на животных показали наличие репродуктивной токсичности (см. раздел 5.3). Применение препарата Ксадаго во время беременности и у женщин с детородным потенциалом, не использующих контрацепцию, не рекомендуется.

Женщины детородного возраста

Сафинамид не следует назначать женщинам с детородным потенциалом, если не применяется адекватная контрацепция.

Лактация

Фармакодинамические/токсикологические данные, полученные на животных, свидетельствуют о проникновении сафинамида в грудное молоко (более подробно см. раздел 5.3).

Нельзя исключать риск для ребенка, находящегося на грудном вскармливании. Препарат Ксадаго не следует применять во время грудного вскармливания.

Фертильность

Исследования на животных показывают, что лечение сафинамидом связано с нежелательными реакциями, влияющими на репродуктивную функцию самок крыс и качество спермы. Фертильность самцов крыс не была затронута (см. раздел 5.3).

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Во время лечения сафинамидом могут возникать сонливость и головокружение, поэтому пациентов следует предостеречь от использования опасных механизмов, включая автомобили, до тех пор, пока они не будут достаточно уверены, что сафинамид не оказывает на них неблагоприятного воздействия.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Дискинезия была наиболее частой нежелательной реакцией, о которой сообщалось при применении сафинамида в комбинации с леводопой отдельно или в сочетании с другими препаратами для лечения болезни Паркинсона.

Известно, что при одновременном применении СИОЗС, СИОЗСН, трициклических/тетрациклических антидепрессантов и ингибиторов МАО возникают серьезные нежелательные реакции, такие как гипертонический криз (повышение артериального давления, коллапс), злокачественный нейролептический синдром (спутанность сознания, потливость, ригидность мышц, гипертермия, повышение креатинфосфокиназы), серотониновый синдром (спутанность сознания, гипертония, ригидность мышц, галлюцинации) и артериальная гипотензия. Сообщалось о лекарственном взаимодействии с ингибиторами МАО при одновременном применении симпатомиметических лекарственных средств.

Расстройства привычек и влечений; патологическое влечение к азартным играм, повышенное либидо, гиперсексуальность, компульсивные траты или покупки, булимия и компульсивное потребление пищи могут возникать у пациентов, получающих агонисты дофамина и/или другие дофаминергические препараты.

Табличное резюме нежелательных реакций

Приведенная ниже таблица включает все нежелательные реакции, наблюдаемые в клинических исследованиях, которые расценивались, как связанные с препаратом.

Нежелательные реакции перечислены ниже в соответствии с классификацией по основным системам и органам и частоте встречаемости, которая была определена в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко
Инфекции и инвазии			Инфекция мочевыводящих путей	Бронхопневмония, фурункул, назофарингит, пиодермия, ринит, зубная инфекция, вирусная инфекция
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)			Базально-клеточная карцинома	Акрохордон, меланоцитарный невус, себорейный кератоз, папиллома кожи
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			Анемия, лейкопения, аномалия эритроцитов	Эозинофилия, лимфопения
Нарушения метаболизма и питания			Снижение аппетита, гипертриглицеридемия, повышенный аппетит, гиперхолестеринемия, гипергликемия,	Кахексия, гиперкалиемия
Психические нарушения		Бессонница	Галлюцинации, депрессия, ненормальные сновидения, тревога, спутанное сознание, аффективная лабильность, повышение либидо, психотическое расстройство, беспокойство, нарушение сна	Навязчивые состояния, бред, дезориентация, иллюзии, импульсивное поведение, потеря либидо, навязчивые мысли, паранойя, преждевременная эякуляция, приступы сна, социальная фобия, суицидальные мысли
Нарушения со стороны нервной системы		Дискинезия сонливость, головокружение, головная боль, болезнь Паркинсона	Парестезия, нарушение равновесия, гипестезия, дистония, дискомфорт головы, дизартрия, синкопе, когнитивное расстройство	Нарушение координации, расстройство внимания, дисгевзия, гипорефлексия, корешковая боль, синдром беспокойных ног, седация
Нарушения со стороны органа зрения		Катаракта	Нечеткость зрения, скотома,	Амблиопия, хроматопсия,

			диплопия, светобоязнь, поражение сетчатки, конъюнктивит, глаукома	диабетическая ретинопатия, эритропсия, кровоизлияние в глаз, боль в глазу, отек век, гиперметропия, кератит, повышенное слезотечение, сумеречное зрение, папиллоэдема, пресбиопия, страбизм
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта			Вертиго	
Нарушения со стороны сердца			Учащенное сердцебиение, тахикардия, синусовая брадикардия, аритмия	Инфаркт миокарда
Нарушения со стороны сосудов		Ортостатическая гипотензия	Гипертензия, гипотензия, варикозное расширение вен	Артериальный спазм, атеросклероз, гипертонический криз
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения			Кашель, одышка, ринорея	Бронхоспазм, дисфония, орофарингеальная боль, орофарингеальный спазм
Желудочно-кишечные нарушения		Тошнота	Запор, диспепсия, рвота, сухость во рту, диарея, абдоминальная боль, гастрит, метеоризм, вздутие живота, гиперсекреция слюны, гастроэзофагеальн ая рефлюксная болезнь, афтозный стоматит	Пептическая язва, позывы на рвоту, кровотечение из верхних отделов желудочно- кишечного тракта
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей				Гипербилирубинем ия
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей			Гипергидроз, генерализованный зуд, реакция	Алоpecia, волдыри, контактный дерматит,

			светочувствительности, эритема	дерматоз, экхимоз, лихеноидный кератоз, ночная потливость, кожная боль, нарушение пигментации, псориаз, себорейный дерматит
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани			Боль в спине, артралгия, мышечные спазмы, ригидность мышц, боль в конечностях, мышечная слабость, ощущение тяжести	Анкилозирующий спондилит, боль в боку, отек суставов, скелетно-мышечная боль, миалгия, боль в шее, остеоартрит, синовиальная киста
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			Никтурия, дизурия	Императивные позывы к мочеиспусканию, полиурия, пиурия, задержка мочеиспускания
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез			Эректильная дисфункция	Доброкачественная гиперплазия предстательной железы, заболевание молочной железы, боль в молочных железах
Общие нарушения и реакции в месте введения			Усталость, астения, нарушение походки, периферические отеки, боль, ощущение жара	Снижение эффекта препарата, непереносимость препарата, ощущение холода, недомогание, пирексия, ксероз
Лабораторные и инструментальные данные			Снижение массы тела, повышение массы тела, повышение активности креатинфосфокиназы в крови, повышение содержания триглицеридов в крови,	Снижение содержания кальция в крови, снижение содержания калия в крови, снижение содержания холестерина в крови, повышение температуры тела,

			повышение содержания глюкозы в крови, повышение содержания мочевины в крови, повышение активности щелочной фосфатазы в крови, повышение содержания бикарбоната в крови, повышение содержания креатинина в крови, удлинение интервала QT на электрокардиограмме, нарушение функциональных проб печени, нарушение показателей анализа мочи	сердечный шум, отклонения сердечного стресс-теста, снижение гематокрита, снижение уровня гемоглобина, снижение международного нормализационного отношения, снижение числа лимфоцитов, снижение числа тромбоцитов, снижение числа липопротеинов очень низкой плотности
Травмы, интоксикации и осложнения процедур		Падение	Перелом стопы	Контузия, жировая эмболия, травма головы, травма рта, травма скелета
Социальные обстоятельства				Патологическое влечение к азартным играм

Описание отдельных нежелательных реакций

Дискинезия, возникшая в начале лечения и оцененная как “тяжелая”, привела к прекращению лечения у очень немногих пациентов (около 1,5%) и не потребовала снижения дозы ни у одного пациента.

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза - риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата

через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств - членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9 Передозировка

Симптомы

У одного пациента, предположительно принимавшего более 100 мг суточной предписанной дозы в течение одного месяца, сообщалось о таких симптомах, как спутанность сознания, сонливость, забывчивость и расширение зрачка. Эти симптомы исчезли после прекращения приема препарата без каких-либо последствий.

Ожидаемая картина признаков или симптомов после преднамеренной или случайной передозировки сафинамида будет связана с его фармакодинамическим профилем: ингибирование MAO-B с зависимым от активности ингибированием Na⁺-каналов. Симптомы чрезмерного ингибирования MAO-B (повышение содержания дофамина) могут включать гипертензию, постуральную гипотензию, галлюцинации, возбуждение, тошноту, рвоту и дискинезию.

Лечение

Известного антидота к сафинамиду или какого-либо специфического лечения передозировки сафинамида не существует. В случае серьезной передозировки лечение сафинамидом следует прекратить и проводить поддерживающее лечение по клиническим показаниям.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противопаркинсонические препараты, ингибиторы моноаминоксидазы-B.

Код АТХ: N04BD03

Механизм действия

Сафинамид действует посредством дофаминергических, так и недофаминергических механизмов действия. Сафинамид является высокоселективным и обратимым ингибитором МАО-В, повышая внеклеточное содержание дофамина в полосатом теле. Сафинамид связан с зависящим от состояния ингибированием вольтаж-зависимых натриевых (Na⁺) каналов, и модуляцией стимулированного высвобождения глутамата. В какой степени недофаминергические эффекты способствуют общему эффекту, не установлено.

Фармакодинамические эффекты

Популяционные фармакокинетические модели, разработанные на основе исследований у пациентов с болезнью Паркинсона, показывают, что фармакокинетические и фармакодинамические эффекты сафинамида не зависели от возраста, пола, массы тела, функции почек и экспозиции леводопы, что указывает на то, что коррекция дозы не потребуется на основе этих переменных.

Объединенный анализ данных о нежелательных явлениях из плацебо-контролируемых исследований у пациентов с болезнью Паркинсона показывает, что одновременное применение сафинамида вместе с широкой категорией обычно используемых лекарственных средств в этой популяции пациентов (антигипертензивные, бета-адреноблокаторы, гиполипидемические, нестероидные противовоспалительные препараты, ингибиторы протонной помпы, антидепрессанты, и т.д.) не было связано с повышенным риском развития нежелательных явлений. Исследования не были стратифицированы на одновременное применение, и никаких рандомизированных исследований взаимодействия этих лекарственных средств не проводилось.

Клиническая эффективность

Исследования у пациентов со средней и поздней стадией болезни Паркинсона

Эффективность сафинамида в качестве дополнительного лечения у пациентов со средней и поздней стадией болезни Паркинсона с двигательными флуктуациями, одновременно получающих леводопу отдельно или в комбинации с другими лекарственными средствами для болезни Паркинсона, оценивалась в двух двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях: исследование SETTLE (исследование 27919; 50-100 мг/сут; 24 недели) и исследование 016/018 (50 и 100 мг/сут; 2-летнее двойное слепое плацебо-контролируемое исследование).

Основным параметром эффективности было изменение от начального до конечного уровня такого показателя, как «ВКЛЮЧЕНИЕ, время без дискинезии, вызывающей затруднения».

Вторичные параметры эффективности включали период ВЫКЛЮЧЕНИЯ (периоды, в течение которых пациенты с болезнью Паркинсона возвращаются к неподвижности, характерной для заболевания), оцениваемые по шкале UPDRS II и III (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, унифицированная шкала оценки болезни Паркинсона – разделы II и III) и CGI-C (Clinical Global Impression of Change, общее клиническое впечатление об изменениях).

Оба исследования SETTLE и 016/018 показали значительное превосходство сафинамида по сравнению с плацебо в целевых дозах 50 и 100 мг/сутки для основных и отдельных вторичных переменных эффективности, как показано в таблице ниже. Эффект на время включения сохранялся в конце 24-месячного периода двойного слепого лечения для обеих доз сафинамида по сравнению с плацебо.

Таблица 2. Анализ эффективности исследований 016/018 и 27919 (SETTLE).

Исследование	016 (24 недели)			016/018 (2 года)			27919 (SETTLE) (24 недели)	
	Плацебо	Сафинамид		Плацебо	Сафинамид		Плацебо	Сафинамид 50-100 (d)
		50	100		50	100		
Все рандомизированные	222	223	224	222	223	224	275	274
Возраст (лет) (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)
Продолжительность болезни Паркинсона (лет) (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)
Время без дискинезии, вызывающей затруднение (ч) (c)								
Исходно(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)
Изменение по МНК (CO)	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)
Разница по МНК против плацебо		0.5	0.7		0.6	0.7		0.9
95% ДИ		[0.1, 0.9]	[0.3, 1.0]		[0.1, 1.0]	[0.2, 1.1]		[0.6, 1.2]
p-значение		0.0054	0.0002		0.0110	0.0028		<0.0001
Остальное время (ч) (c)								
Исходно(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)
Изменение по МНК (CO)	-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)

Исследование	016 (24 недели)			016/018 (2 года)			27919 (SETTLE) (24 недели)	
	Плацебо	Сафинамид		Плацебо	Сафинамид		Плацебо	Сафинамид 50-100 (d)
		50	100		50	100		
Разница по МНК против плацебо		-0.6	-0.7		-0.5	-0.6		-1.0
95% ДИ		[-0.9, -0.3]	[-1.0, -0.4]		[-0.8, -0.2]	[-0.9, -0.3]		[-1.3, -0.7]
p-значение		0.0002	<0.0001		0.0028	0.0003		<0.0001
UPDRS III (c)								
Исходно(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)
Изменение по МНК (CO)	-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)
Разница по МНК против плацебо		-1.6	-2.3		-1.2	-2.1		-0.9
95% ДИ		[-3.0, -0.2]	[-3.7, -0.9]		[-2.6, 0.2]	[-3.5, -0.6]		[-1.8, 0.0]
p-значение		0.0207	0.0010		0.0939	0.0047		0.0514
UPDRS II (c)								
Начальный уровень(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)
Изменение по МНК (CO)	-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)
Разница по МНК против плацебо		-0.7	-1.1		-0.6	-1.1		-0.4
95% ДИ		[-1.3, -0.0]	[-1.7, -0.5]		[-1.3, 0.0]	[-1.8, -0.4]		[-0.9, 0.0]
p-значение		0.0367	0.0007		0.0676	0.0010		0.0564
Анализ ответа на терапию (после исследования) (e) n(%)								
Увеличение времени без «включения» ≥60 минут	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-значение		0.0233	0.0122		0.0308	0.1481		0.0013
≥60 Увеличение времени без «включения» и уменьшение остального времени «выключения» ≥60улучшение UPDRS III ≥30%	32 (15.1)	52 (24.0)	56 (25.9)	28 (13.2)	43 (19.8)	42 (19.4)	24 (8.8)	49 (18.1)
p-значение		0.0216	0.0061		0.0671	0.0827		0.0017
CGI-C: пациенты, которые имели значительное/очень значительное улучшение	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-значение (f)		0.0017	0.0002		0.0962	0.0575		<0.0001

Исследование	016 (24 недели)		016/018 (2 года)		27919 (SETTLE) (24 недели)			
	Плацебо	Сафинамид		Плацебо	Сафинамид		Плацебо	Сафинамид 50-100 (d)
50		100	50		100			
<p>(a) Суточная целевая доза, (b) Среднее (CO), (c) анализируемая популяция (mITT, модифицированная ITT-популяция); смешанная модель повторных измерений для изменения от начального до конечного уровня включает лечение, регион и посещение в качестве фиксированных эффектов, а базовое значение - в качестве ковариации; (d) целевая доза 100 мг/день; (e) анализируемая популяция (mITT); данные представлены в виде числа (процента) пациентов в каждой группе, соответствующих представленному определению (f) критерий хи-квадрат отношения шансов групп лечения по сравнению с плацебо с использованием модели логистической регрессии с фиксированными эффектами для лечения и страны. CO – стандартное отклонение, МНК – метод наименьших квадратов mITT популяция: исследование 016/018 - плацебо (n=212), сафинамид 50 мг/сутки (n=217) и 100 мг/день (n=216), и SETTLE - плацебо (n=270), сафинамид 50-100 mg/day (n=273).</p>								

Дети

Фармакодинамические эффекты сафинамида у детей и подростков не оценивались.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После однократного и многократного приема внутрь всасывание сафинамида происходит быстро, время достижения максимальной концентрации (T_{max}) - 1,8–2,8 ч после приема натошак. Абсолютная биодоступность высокая (95%), что свидетельствует о том, что сафинамид почти полностью всасывается после приема внутрь, а метаболизм при первом прохождении незначителен. Высокая абсорбция классифицирует сафинамид как вещество с высокой проницаемостью.

Распределение

Объем распределения составляет приблизительно 165 л, что в 2,5 раза превышает объем тела, что указывает на обширное внесосудистое распределение сафинамида. Общий клиренс составляет 4,6 л/ч, что классифицирует сафинамид как вещество с низким клиренсом.

Связывание сафинамида с белками плазмы составляет 88 – 90 %.

Биотрансформация

У человека сафинамид выводится почти исключительно путем метаболизма (экскреция неизмененного сафинамида с мочой составляла <10%), опосредованного главным образом

амидазами с высокой емкостью, которые еще не были охарактеризованы. Эксперименты *in vitro* показали, что ингибирование амидаз в гепатоцитах человека приводило к полному подавлению образования метаболита NW-1153. Амидаза, присутствующая в крови, плазме, сыворотке, имитируемой желудочной жидкости и имитируемой кишечной жидкости, а также человеческие карбоксилэстеразы hCE-1 и hCE-2 не ответственны за биотрансформацию сафинамида в метаболит NW-1153. Амидаза FAAH (Fatty Acid Amide Hydrolase) катализировала образование метаболита NW-1153 только при низких скоростях. Следовательно, другие амидазы, вероятно, могут быть вовлечены в превращение в NW-1153. Метаболизм сафинамида не зависит от ферментов цитохрома P450 (CYP).

Установление структуры метаболита выявило три метаболических пути сафинамида. Основной путь включает гидролитическое окисление амидной части, приводящее к первичному метаболиту 'сафинамидная кислота' (NW-1153). Другой путь включает окислительное расщепление эфирной связи с образованием 'О-дебензилированного сафинамида' (NW-1199). Наконец, 'N-дезалкилированная кислота' (NW-1689) образуется путем окислительного расщепления аминовой связи либо сафинамида (минорного), либо первичного метаболита сафинамидной кислоты (NW-1153) (основного). 'N-дезалкилированная кислота' (NW-1689) подвергается конъюгации с глюкуроновой кислотой с получением ее ацилглюкуронида. Ни один из этих метаболитов не является фармакологически активным.

Сафинамид, по-видимому, не оказывает существенного влияния на индуцирование или ингибирование ферментов в клинически значимых системных концентрациях. Исследования метаболизма *in vitro* показали, что у человека не наблюдается значимой индукции или ингибирования изоферментов цитохрома P450, CYP2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A3/5 в соответствующих концентрациях (C_{max} свободного сафинамида 0,4 мкМ при 100 мг/сут). Специальные исследования лекарственного взаимодействия, проведенные с кетоконазолом, леводопой и субстратами CYP1A2 и CYP3A4 (кофеином и мидазоламом), не выявили каких-либо клинически значимых эффектов на фармакокинетику сафинамида или леводопы, кофеина и мидазолама.

Исследование баланса массы показало, что $AUC_{0-24ч}$ неизмененного ^{14}C -сафинамида в плазме составляет приблизительно 30% от общей радиоактивности $AUC_{0-24ч}$, что свидетельствует об интенсивном метаболизме.

Транспортеры

Предварительные исследования *in vitro* показали, что сафинамид не является субстратом для транспортеров P-gp, BCRP, OATP1B1, OAT1B3, OATP1A2 или OAT2P1. Метаболит NW-1153 не является субстратом для OCT2 или OAT1, но он является субстратом для OAT3. Это взаимодействие потенциально может снизить клиренс NW-1153 и увеличить его экспозицию; однако системная экспозиция NW-1153 невелика (1/10 исходного сафинамида), и, поскольку он метаболизируется до вторичных и третичных метаболитов, это вряд ли будет иметь какое-либо клиническое значение.

Сафинамид временно ингибирует BCRP в тонком кишечнике (см. раздел 4.5). В концентрациях 50 мкМ сафинамид ингибировал OATP1A2 и OATP2P1. Соответствующие концентрации сафинамида в плазме крови существенно ниже, поэтому клинически значимое взаимодействие с совместно вводимыми субстратами этих транспортеров маловероятно. NW-1153 не является ингибитором OCT2, MATE1 или MATE2-K (Multidrug and toxin extrusion protein, белки экструзии лекарственных препаратов и токсинов) в концентрациях до 5 мкМ.

Линейность/нелинейность

Фармакокинетика сафинамида линейна при применении однократной и многократной дозы. Зависимости от времени не наблюдалось.

Элиминация

Сафинамид подвергается почти полной метаболической трансформации (<10% введенной дозы было обнаружено в неизменном виде в моче). Радиоактивность, связанная с веществом, в основном выводилась с мочой (76%) и лишь в незначительной степени с калом (1,5%) через 192 ч. Конечный период полувыведения полной радиоактивности составлял приблизительно 80 ч.

Период полувыведения сафинамида составляет 20-30 ч. Равновесное состояние достигается в течение одной недели.

Печеночная недостаточность

Экспозиция сафинамида у пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности увеличилась незначительно (на 30% по AUC), в то время как у пациентов с умеренной печеночной недостаточностью экспозиция увеличилась примерно на 80% (см. раздел 4.2).

Почечная недостаточность

Умеренная или тяжелая почечная недостаточность не влияла на экспозицию сафинамида по сравнению со здоровыми субъектами (см. раздел 4.2).

5.3 Данные доклинической безопасности

Дегенерация сетчатки наблюдалась у грызунов после повторного введения сафинамида, что приводило к системной экспозиции ниже таковой, ожидаемой у пациентов, получавших максимальную терапевтическую дозу. У обезьян не было отмечено дегенерации сетчатки, несмотря на более высокую системную экспозицию, чем у грызунов или у пациентов, получавших максимальную дозу для человека.

Долгосрочные исследования на животных показали развитие судорог при экспозиции в 1,6–12,8 раза превышающей клиническую экспозицию у человека на основании AUC плазмы). Гипертрофия печени и жировые изменения наблюдались только в печени грызунов при экспозиции, аналогичной у человека. Фосфолипидоз наблюдался главным образом в легких у грызунов (при экспозиции, аналогичной у человека) и обезьян (при экспозиции, более чем в 12 раз превышающей у человека).

Сафинамид не проявлял генотоксического потенциала *in vivo* и в нескольких системах *in vitro* с использованием бактерий или клеток млекопитающих.

Результаты, полученные в исследованиях канцерогенности на мышах и крысах, не выявили онкогенного потенциала, связанного с сафинамидом, при превышении системной экспозиции в 2,3–4,0 раза соответственно, что соответствует ожидаемой системной экспозиции у пациентов, получавших максимальную терапевтическую дозу.

Исследования фертильности у самок крыс показали снижение числа имплантаций и желтых тел при экспозиции, превышающей в 3 раза ожидаемую у человека. Самцы крыс демонстрировали незначительную аномальную морфологию и сниженную подвижность

сперматозоидов при экспозиции, превышающей в 1,4 раза ожидаемую у человека. Фертильность самцов крыс не была затронута.

В исследованиях эмбрио-фетального развития у крыс и кроликов пороки развития вызывались при экспозиции сафинамида, в 2 и 3 раза превышающей клиническую экспозицию у человека соответственно. Комбинация сафинамида с леводопой/карбидопой приводила к аддитивным эффектам в исследованиях развития эмбриона и плода с более высокой частотой аномалий скелета плода, чем при применении любого из методов лечения отдельно.

В исследовании пре- и постнатального развития крыс смертность детенышей, отсутствие молока в желудке и неонатальная гепатотоксичность наблюдались при дозах, вызываемых аналогичную ожидаемую клиническую экспозицию. Токсическое воздействие на печень и сопутствующие симптомы, такие как желтая/оранжевая кожа и череп, у детенышей, подвергшихся воздействию сафинамида во время грудного вскармливания, опосредованы главным образом внутриутробным воздействием, тогда как воздействие через материнское молоко оказало лишь незначительное влияние.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

Микрокристаллическая целлюлоза

Кросповидон

Магния стеарат

Кремния диоксид коллоидный

Пленочная оболочка

Гипромеллоза

Полиэтиленгликоль 6000

Титана диоксид (E171)

Краситель железа оксид красный (E172)

Слюда (алюмосиликат калия) (E555)

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности (срок хранения)

4 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Лекарственный препарат не требует специальных условий хранения.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 7 или 10 таблеток помещают в блистер из алюминиево-пластикового материала (ПВХ/ПВДХ/Алюминиевой фольги).

По 2 или 4 блистера (блистер по 7 таблеток) или 3, 9 или 10 блистеров (блистер по 10 таблеток) вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Замбон С.П.А., Италия

Виа Лилло дель Дука, 10 20091, Брессо (провинция Милан), Италия

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Московское представительство АО «Замбон С.П.А.» (Италия)

Адрес: г. Москва, Глазовский пер., 7, 119002, Россия.

Тел: +7 (495) 933-38-30/32

Факс: +7 (495) 933-38-31

E-mail: zambon.russia@zambongroup.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Ксадаго доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org>.