Xadago®

Zambon Laboratórios Farmacêuticos Ltda
Comprimido Revestido
50mg e 100mg – mesilato de safinamida

XADAGO®
mesilato de safinamida

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos com 50 mg de safinamida (na forma de mesilato). Caixas com 14 e 30 comprimidos.
Comprimidos revestidos com 100 mg de safinamida (na forma de mesilato). Caixa com 30 comprimidos.

USO ORAL
USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

mesilato de safinamida.....65,88* mg

*equivalente a 50 mg de safinamida.
Excipientes: celulose microcristalina, crospovidona, estearato de magnésio, dióxido de silício, hipromelose, macrogol, óxido de ferro vermelho, dióxido de titânio, silicato de alumínio e potássio.....q.s.p. 1 comprimido

Cada Comprimido revestido contém:

mesilato de safinamida.....131,76* mg

*equivalente a 100 mg de safinamida.
Excipientes: celulose microcristalina, crospovidona, estearato de magnésio, dióxido de silício, hipromelose, macrogol, óxido de ferro vermelho, dióxido de titânio, silicato de alumínio e potássio.....q.s.p. 1 comprimido

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Xadago® é indicado para o tratamento da doença de Parkinson idiopática em adultos, como adjuvante aos seguintes casos:

- Pacientes em fase inicial sem flutuação, em tratamento com um único agonista da dopamina (agonista-DA) em uma dose estável,
- Pacientes em fase intermediária a avançada com flutuação, em tratamento com uma dose estável de Levodopa (L-dopa) isolada ou em associação com outros medicamentos para a DP.

Xadago não demonstrou ser eficaz como monoterapia para o tratamento da doença de Parkinson.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos em pacientes com Doença de Parkinson em fase inicial

A eficácia da safinamida como tratamento complementar em pacientes com Doença de Parkinson em fase inicial, em tratamento com um único agonista da dopamina, foi avaliada em 3 estudos duplo cegos, controlado por placebo:
Estudo 009 Este estudo de fase II de busca de dose, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico (Alemanha, Itália e França), avaliou a eficácia e segurança de safinamida oral 0,5 mg/kg e 1,0 mg/kg em pacientes parkinsonianos virgens de tratamento (*de novo)* ou tratados com um único agonista de dopamina em doses estáveis. Durante 12 semanas foram avaliados 172 pacientes – 168 incluídos na análise de segurança, 167 no grupo ITT (intenção de tratar) e 156 no grupo PP (pelo protocolo).
A variável de eficácia primária neste estudo foi a proporção de pacientes considerados terem alcançado uma resposta definida como melhora de pelo menos 30% na pontuação da Escala Unificada de Avaliação de Doença de Parkinson (UPDRS) seção III entre a visita 2 e o final do estudo.
A variável de eficácia secundária foi a porcentagem de pacientes com uma melhora de pelo menos 30% na pontuação de UPDRS seção III entre o basal (visita 2) e visita 5 e visita 7; alterações em UPDRS seções II e III pontuações entre o basal e visita 5, visita 7 e o término do estudo; impressão clinica global (clinical global impression, CGI) pelo investigador durante o decorrer do estudo; alteração na escala de Hamilton para depressão (HAMD) entre triagem (visita 1) e o término do estudo.
Na visita final, a taxa de respondedores foi superior no grupo safinamida em relação ao grupo placebo. Uma diferença estatisticamente significativa foi observada entre o grupo safinamida 1,0 mg/kg e o grupo placebo para a porcentagem de pacientes com uma melhora de pelo menos 30% na pontuação UPDRS seção III entre o basal (visita 2) e a visita final (p=0,016 para todos os pacientes e p=0,008 para os pacientes com único agonista dopaminérgico). Esses resultados da coorte PP estavam consistentes com a análise de ITT.
Para as variáveis de eficácia secundárias CGI parte I (gravidade), a única diferença verificada
utilizando-se o teste exato de Fisher) foi entre os três grupos de tratamento em relação as alterações em CGI parte I entre basal e visita 6, devido ao melhor resultado no grupo safinamida 0,5 mg/kg. Uma reanálise realizada após transformar as pontuações CGI em ranks e utilizando-se um modelo linear misto também mostrou uma melhora significativa para o grupo safinamida 1,0 mg/kg, comparado ao placebo, nas visitas 7 e 8, e na visita final. Reanálise (utilizando-se modelos de ANCOVA) das alterações na pontuação de UPDRS seção III em relação ao basal mostrou diferença significativa entre safinamida 1,0 mg/kg e placebo (p=0,005), e safinamida 0,5 mg/kg e placebo (p=0,030), na visita final. Além disso, na visita 7, uma diferença significativa (p=0,008) entre safinamida 1,0 mg/kg e placebo foi verificada.

Estudo 015/017
Estudo de fase III, duplo-cego, controlado por placebo para determinar a eficácia e a segurança de uma variação de dose baixa (50 a 100 mg/dia) e alta (150 a 200 mg/dia) de safinamida, como terapia adicional, em pacientes com doença de Parkinson precoce idiopática tratados com uma dose estável de um agonista de dopamina em monoterapia. Foram inclusos no estudo 269 pacientes e a duração foi de 24 semanas.

O objetivo de eficácia seria atingido caso a alteração na medida de eficácia primária, a escala unificada de classificação da doença de Parkinson [Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)], Seção III (ME), do período basal ao resultado fosse superior ao grupo de tratamento de interesse, em comparação ao placebo.
Objetivos secundários foram determinar a relação entre a dose de safinamida e as variáveis de farmacocinética (PK) para safinamida e seus metabólitos. Um objetivo secundário foi determinar a relação entre a farmacocinética de safinamida e a eficácia essencial e os desfechos de segurança.
Os resultados deste estudo confirmam os de estudos anteriores com safinamida em pacientes com doença de Parkinson. A faixa de dose de safinamida de 50 a 100 mg/dia foi bem tolerada e eficaz no restabelecimento dos sintomas motores em uma população de pacientes com doença de Parkinson precoce que são tratados concomitantemente com um agonista da dopamina em monoterapia. Também foram observados efeitos benéficos desta faixa de dose de safinamida para ADL e da qualidade de vida dos pacientes. Surpreendentemente, uma variedade maior dose de safinamida (150 a 200 mg/dia) não demonstrou qualquer benefício adicional sobre o agonista da dopamina em monoterapia, mas foi associada a um aumento da taxa de descontinuações prematuras, em comparação com os grupos de baixa dosagem e placebo.
A análise de eficácia primária demonstrou que a baixa dose de safinamida (50 a 100 mg/dia) foi associada com um aumento estatisticamente significativo nos sintomas motores, como avaliado pela seção III (ME) de UPDRS, em pacientes iniciais da doença de Parkinson tratados com um agonista da dopamina em monoterapia. O tratamento com alta dose de safinamida (150 a 200 mg / dia) não levou a uma melhora superior a partir da visita basal na seção III (ME) de UPDRS, em comparação ao placebo, mas foi associada a uma maior incidência de descontinuações prematuras.
O aprimoramento dos sintomas motores com baixa dose de safinamida foi acompanhado por melhoras estatisticamente significativas em AVD, como avaliado pela Secção II (ADL) de UPDRS e pela evidência de benefício na qualidade de vida, medida pelo Euro-QOL. A proporção de pacientes considerados "responsivos", com base na melhoria na CGI - alteração a partir do período basal ou nas categorias de mudança na UPDRS, foi maior em ambos os grupos de tratamento ativo do que no grupo placebo.

MOTION
O estudo foi duplo-cego, controlado por placebo, de grupos paralelos, randomizado, multicêntrico,
multinacional, Fase III para avaliar a segurança e a eficácia de duas doses de safinamida (50 e 100 mg diariamente), em comparação com placebo como terapia adicional em sujeitos com doença de Parkinson (DP) idiopática inicial que estavam recebendo uma dose estável de agonista de dopamina (DA) único. No geral, 679 pacientes foram randomizados para o tratamento (227 para safinamida 50 mg/dia; 227 para safinamida 100 mg/dia; e 225 para o placebo), e 610 completaram o estudo. No total, 679 sujeitos compuseram a população ITT e 678 compuseram a população de segurança. A duração foi de 24 semanas.
O parâmetro primário de eficácia foi a alteração do escore da Seção III da UPDRS do Basal até a Semana 24.
Os principais parâmetros secundários de eficácia foram alteração no escore da Seção II da UPDRS de
atividades cotidianas (ADL) do Basal até a Semana 24; Proporção de sujeitos com escores 1, 2 ou 3 (mostrando melhora) na escala de mudança de Impressão Clínica Global (CGI-C) na Semana 24; alteração no escore do Questionário da Doença de Parkinson (PDQ)-39 do Basal até a Semana 24; alteração no escore da Bateria de teste para DP do Cogtest® (Teste de Detecção de Alvo Estratégico [SRDT] e Sequencia Auditiva de Números [ANS]) do Basal até a Semana 24. Outros parâmetros secundários de eficácia foram escore da escala de severidade de Impressão Clínica Global (CGI-S) na Semana 24; alteração no escore CGI-S do Basal até a Semana 24; proporção de responsivos (sujeitos com aumento de pelo menos 30% na alteração do escore da UPDRS Seção III do Basal até a Semana 24); escore da escala de Impressão Global de Alteração do Paciente (PGIC) na Semana 24; alteração no escore Euro-QoL 5D (EQ-5D) do Basal até a Semana 24; alteração do escore da Bateria de Testes para DP Cogtest® (Memória Espacial de Trabalho [SWM], Teste Contínuo de Desempenho [CPT] versão Flanker, e Torre de Londres [TOL]) do Basal até a Semana 24.
Os resultados para a medida primária de eficácia mostraram que, na Semana 24, a diferença da média
dos QM (SE) entre os grupos safinamida e placebo foi –1,04 (0,58) para a dose de 100 mg/dia e –0,65
(0,58) para a dose de 50 mg/dia, indicando maior melhora nos sintomas motores com safinamida. Utilizando um modelo paramétrico ANCOVA (LOCF), a população ITT e os dados. Em tratamento, houve uma diferença limiar estatisticamente significante (p = 0,073) entre o grupo de safinamida 100
mg/dia e o grupo placebo, mas nenhuma diferença significante (p = 0,259) entre o grupo de safinamida 50 mg/dia e o grupo placebo, na mudança de escore UPDRS Seção III do Basal até a Semana 24.
Entretanto, uma análise da medida primária de eficácia para população com monoterapia de agonista
de DA, que excluiu dados de 13 sujeitos que não estavam recebendo monoterapia com um agonista de
DA no basal, mostrou uma diferença de tratamento estatisticamente significante (p=0,0396) na média
dos QM de -1,20 (0,58) para o grupo de safinamida 100 mg/dia em comparação ao placebo. Isso
indica que a inclusão dos dados destes 13 sujeitos pode ter afetado adversamente a análise primária de
eficácia para a população ITT.
Os efeitos benéficos da safinamida sobre as medidas de atividades de vida cotidiana e qualidade de
vida também foram observadas nas populações de análise ITT e com monoterapia de agonista de
DA.
Em resumo, o tratamento com safinamida em doses de 50 e 100 mg/dia foi bem tolerado nesta
população de pacientes com DP inicial tratados com um único agonista de DA. Melhoras nos sintomas
motores e também na qualidade de vida e funcionalidade foram observadas com safinamida 100
mg/dia.

Estudos em pacientes com Doença de Parkinson em fase intermediária a avançada

A eficácia de **safinamida** como tratamento complementar em pacientes com Doença de Parkinson com flutuações motoras em fase intermediária a avançada, que estavam em tratamento com L-dopa isolada ou em associação com outros medicamentos para a Doença de Parkinson, foi avaliada em dois estudos duplo cegos, controlados por placebo:
SETTLE
Um estudo fase III, duplo-cego, controlado por placebo, randomizado pra determinar a eficácia e segurança de um intervalo de dose de 50 a 100 mg/dia de safinamida, como terapia adicional, em sujeitos com doença de Parkinson idiopática com flutuações motoras, tratados com uma dose estável de levodopa e que possam estar recebendo tratamento concomitante com doses estáveis de um agonista de dopamina, um anticolinérgico e/ou amantadina. No geral, 549 sujeitos foram randomizados para o tratamento (274 para safinamida e 275 para o placebo), e 478 completaram o estudo – que durou 24 semanas.

O parâmetro primário de eficácia foi a alteração no tempo diário *on* ou com controle adequado (tempo *on* sem discinesia mais tempo *on* com discinesia menor) do basal até a Semana 24.
Os principais parâmetros secundários de eficácia foram tempo diário *off* ou sem controle adequado, conforme medido pelos cartões diários, alteração do basal até a Semana 24; mudança do escore UPDRS Seção III durante a fase *on* do basal até a Semana 24; mudança do escore UPDRS Seção II de atividades da vida cotidiana (ADL) durante a fase *on* do basal até a Semana 24; proporção de sujeitos com escores 1, 2, ou 3 (mostrando melhora) na escala CGI - Mudança na Semana 24; e mudança de escore PDQ-39 índice resumido do basal até a Semana 24.
Outros parâmetros secundários de eficácia foram escore CGI –Mudança na Semana 24; mudança do escore da escala CGI –Severidade do basal até a Semana 24; mudança do tempo *off* após a primeira dose matinal do levodopa do basal até a Semana 24; mudança do escore DRS durante a fase *on* do basal até a Semana 24; alteração percentual na dose levodopa do basal até a Semana 24; escore da escala PGIC na Semana 24; UPDRS Seção IV itens 32-34 durante a fase *on* mudança do basal até a Semana 24; UPDRS Seção IV itens 32-35 durante a fase *on* mudança do basal até a Semana 24; Escore EQ-5D mudança do basal até a Semana 24; e Cogtest® Bateria de teste para DP, mudança do escore do basal até a Semana 24.
Os resultados para a medida primária de eficácia mostraram que, na Semana 24, a diferença entre a média dos QM (SE) entre os grupos safinamida e placebo foi 0,96 (0,21), indicando quase uma hora a mais de tempo diário *on* com safinamida. Utilizando um modelo ANCOVA paramétrico, a população ITT e uma abordagem Em Tratamento, uma diferença significante entre o grupo safinamida e o grupo placebo ($p<0,001$) foi observada na alteração do tempo diário *on* do basal até a Semana 24. Resultados similares foram observados utilizando o modelo MMRM, e em outras análises de sensibilidade conduzidas para a medida primária de eficácia. Esta melhora no tempo *on* foi observada sem nenhum aumento na discinesia problemática.
Em paralelo com o benefício no tempo *on*, melhora significantemente maior
($p<0,001$) no tempo *off* de aproximadamente 1 hora foi observada para safinamida em comparação ao placebo.
Sintomas motores (UPDRS Seção III) melhoraram significantemente ($p=0,003$) nos sujeitos tratados com safinamida em comparação ao grupo placebo. A proporção de sujeitos apresentando uma resposta clinicamente significante, com base no CGI-C (proporção de sujeitos com melhora) ou melhoras categóricas no tempo *on*, tempo *off* e/ou sintomas motores (UPDRS Seção III), foi significantemente ($p<0,05$) maior para a safinamida em comparação com o placebo.
Efeitos benéficos da safinamida sobre medidas de atividade da vida cotidiana e qualidade de vida também foram observados.

Estudo 016/018
Estudo de fase 3, duplo-cego, controlado por placebo para determinar a eficácia e a segurança de uma dose baixa (50 mg/dia) e alta (100 mg/dia) de safinamida, como terapia adicional, em pacientes com doença de Parkinson idiopática e com flutuações motoras, tratados com uma
dose estável de levodopa e que podem estar recebendo tratamento concomitante com doses estáveis de um agonista da dopamina e/ou anticolinérgico – com duração de 24 semanas.
Foram escolhidos 669 pacientes para randomização aleatoriamente para tratamento (222 com placebo, de 223 a safinamida 50 mg / dia, e de 224 a safinamida 100 mg / dia) e 594 completaram o estudo.
As variáveis de eficácia primária incluíram: diminuição do tempo *off* total diário, seção 3 (exame motor) da escala de classificação unificada da doença de Parkinson [Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)] durante a fase *on*, Impressão clínica global- mudança do período basal [Clinical Global Impression– change from Baseline (CGI-C)], série de testes cognitivos (Cogtest), diminuição na média de tempo *off* após a primeira dose diurna de levodopa, escala de classificação de discinesias [Dyskinesias Rating Scale (DRS)] durante a fase *ON*, Seção 2 (atividades da vida diária [activities of daily living, ADL]) durante a fase *on*, gravidade de CGI da doença (CGI-S) e a porcentagem média de redução na dose de levodopa.
Safinamida em doses de 50 mg/dia e 100 mg/dia aumentaram efetivamente o total diário de tempo *on* em comparação ao placebo em pacientes com DP idiopática com flutuações motoras, que estavam recebendo uma dose estável de levodopa.
Durante o estudo de 24 semanas, safinamida 100 mg/dia apresentou reduções estatisticamente
significantes no total diário de tempo *off*, escores UPDRS Seção 2 (Atividades Cotidianas [activities of daily living, ADL]), escores UPDRS Seção 3 (exame motor), escores CGI-S, dose de levodopa, escores GRID-HAMD-17, e escores totais PDQ-39 e de dimensão de desconforto corpóreo.
Durante o estudo de 24 semanas, safinamida 50 mg/dia apresentou reduções estatisticamente
significantes no total diário de tempo *on*, escores UPDRS Seção 3 (exame motor), e escores CGI-S. Em pacientes com DP idiopática com flutuações motoras, que estavam recebendo uma dose estável de levodopa, safinamida em doses de 50 mg/dia e 100 mg/dia, melhorou os sintomas de DP incluindo sintomas ADL e motores (conforme determinado pelo UPDRS), condições de saúde do paciente e QOL (conforme determinado pelo PDQ-39), severidade dos sintomas de depressão (conforme determinado pelo GRID-HAMD-17), e condições mentais (conforme determinado pelo CGI).
Além da discinesia, que ocorreu mais frequentemente em pacientes em ambos os grupos de safinamida, nenhuma preocupação importante de segurança foi identificada. Não houve achados significantes a respeito da tolerabilidade da safinamida neste estudo.
Considerando os benefícios observados com safinamida ao longo de numerosas variáveis em
pacientes com DP, e o baixo número de EAs observados, os benefícios superam os riscos de
tratamento com safinamida 50 mg/dia e 100 mg/dia.

Referências:

1. Stocchi F *et al*. Improvement of motor function in early Parkinson disease by safinamide. Neurology. 2004; 63(4):746-8.
2. Stocchi F, *et al*. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of safinamide as add-on therapy in early Parkinson's disease patients. Mov Disord. 2012; 27(1):106-12.
3. Barone P, *et al*. Safinamide as an Add-On Therapy to a Stable Dose of a Single Dopamine Agonist: Results from a Randomized, Placebo-Controlled, 24-Week Multicenter Trial in Early Idiopathic Parkinson Disease (PD) Patients (MOTION Study) (P01.061) 12 February 2013, 80:7 Supplement P01.061
4. Schapira AHV, *et al*. Assessment of Safety and Efficacy of Safinamide as a Levodopa Adjunct in Patients With Parkinson Disease and Motor FluctuationsA Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. 2017;74(2):216-224.
5. Borgohain R, *et al*. Randomized trial of safinamide add-on to levodopa in Parkinson's disease with motorfluctuations. Mov Disord. 2014; 29(2):229-37

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

A safinamida atua através de mecanismos de ação dopaminérgicos e não dopaminérgicos. A safinamida é um inibidor reversível e altamente seletivo da MAO-B, causando um aumento dos níveis extracelulares de dopamina no corpo estriado. A safinamida é associada à inibição estado-dependente dos canais de sódio (Na^+) dependentes da voltagem e da modulação da liberação estimulada de glutamato. Ainda não foi estabelecido em que medida os efeitos não dopaminérgicos contribuem para o efeito global.

Farmacodinâmica

Os modelos de farmacocinética da população desenvolvidos a partir de estudos em pacientes com doença de Parkinson indicam que os efeitos farmacodinâmicos da safinamida não são dependentes da idade, sexo, peso, função renal e exposição à levodopa, indicando que não são necessários ajustes posológicos com base nessas variáveis.

As análises agrupadas de dados de eventos adversos provenientes de estudos controlados por placebo realizados em pacientes com doença de Parkinson indicam que a administração concomitante de safinamida com uma ampla categoria de medicamentos frequentemente utilizados nesta população de pacientes (medicamentos anti-hipertensivos, beta bloqueadores, antidislipidêmicos, anti-inflamatórios não esteróides, inibidores da bomba de prótons, antidepressivos, etc.) não foi associada a um risco aumentado de eventos adversos. Os estudos não foram estratificados por medicação concomitante e não foram efetuados quaisquer estudos randomizados de interação com estes medicamentos.

Os efeitos farmacodinâmicos da safinamida não foram avaliados em crianças e adolescentes.

Farmacocinética

- Absorção: a absorção da safinamida é rápida após dose oral individual e múltipla, atingindo o $T_{máx}$ no intervalo de tempo de 1,8-2,8 h após a administração, em jejum. A biodisponibilidade absoluta é elevada (95%), demonstrando que a safinamida é absorvida praticamente na sua totalidade após a administração oral e o metabolismo de primeira passagem é desprezível. A absorção elevada classifica a safinamida como uma substância altamente permeável.

O tempo médio estimado de início da ação terapêutica do medicamento é de 2 semanas.

- Distribuição: o volume de distribuição (V_{SS}) é de aproximadamente 165 L, o que é 2,5 vezes o volume corporal, indicando uma distribuição extravascular extensa da safinamida. A depuração total determinada é de 4,6 L/h, classificando a safinamida como uma substância de baixa depuração. A ligação da safinamida às proteínas plasmáticas é de 88-90%.

- Metabolismo: em humanos, a safinamida é quase exclusivamente eliminada via metabolismo (a excreção urinária de safinamida inalterada foi <10%), mediada principalmente através de amidases de alta capacidade, que ainda não foram caracterizadas. As experiências *in vitro* indicaram que a inibição de amidases em hepatócitos humanos conduziu a uma supressão completa da formação de NW-1153. A amidase presente no sangue, plasma, soro, fluido gástrico simulado e fluido intestinal simulado, bem como as carboxilesterases humanas hCE-1 e hCE-2 não são responsáveis pela biotransformação da safinamida em NW-1153. A amidase FAAH foi capaz de catalisar a formação de NW-1153 apenas em taxas baixas. Portanto, é provável que outras amidases estejam envolvidas na conversão em NW-1153. O metabolismo da safinamida não é dependente de enzimas baseadas no Citocromo P450 (CYP).
O estudo do metabolismo revelou três vias metabólicas principais para a safinamida. A principal via envolve a oxidação hidrolítica da fração amida, resultando no metabólito principal "ácido de safinamida" (NW-1153). Outra via envolve a clivagem oxidativa da ligação éter, com formação de "safinamida *O*-desbenzilada" (NW-1199). Por fim, é formado o "ácido *N*-desalquilado" (NW-1689) através da clivagem oxidativa da ligação amina da safinamida (menor) ou do metabólito principal, ácido de safinamida (NW-1153) (maior). O "ácido *N*-desalquilado" (NW- 1689) é submetido à conjugação com o ácido glucurônico, produzindo o respetivo acilglucuronido. Nenhum destes metabólitos é farmacologicamente ativo.
A safinamida não parece induzir ou inibir significativamente enzimas em concentrações sistêmicas clinicamente relevantes. Estudos do metabolismo *in vitro* indicaram que não existe qualquer indução ou inibição significativa dos citocromos P450, CYP2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A3/5 em concentrações que sejam relevantes ($C_{máx}$ de safinamida livre 0,4 µM a 100 mg/dia) observadas no homem. Estudos dedicados a interações medicamentosas, realizados com cetoconazol, L-dopa e os substratos da CYP1A2 e CYP3A4 (cafeína e midazolam) não detectaram quaisquer efeitos clinicamente significativos na farmacocinética da safinamida ou da L-dopa, da cafeína ou do midazolam.

Um estudo de equilíbrio de massas demonstrou que a $AUC_{0-24\ h}$ plasmática da ^{14}C-safinamida inalterada representou aproximadamente 30% da radioatividade total da $AUC_{0-24\ h}$, indicando a presença de um metabolismo extenso.

Estudos *in vitro* preliminares demonstraram que a safinamida não é um substrato para os transportadores P-gp, PRCM, OAT1B1, OAT1B3, OATP1A2 ou OAT2P1. O metabólito NW-1153 não é um substrato para OCT2 ou OAT1, mas é um substrato para OAT3. Esta interação tem o potencial de reduzir a depuração de NW-1153 e de aumentar a respectiva exposição; contudo, a exposição sistêmica de NW-1153 é baixa (1/10 da safinamida principal) e, como é metabolizado em metabólitos secundários e terciários, é pouco provável que tenha qualquer relevância clínica.

A safinamida inibe transitoriamente a PRCM no intestino delgado. Isto poderia levar a DDIs clinicamente relevantes com medicamentos que são substratos da PRCM e têm um Tmáx de
≤2 horas. Em concentrações de 50 µM, a safinamida inibiu a OATP1A2 e a OATP2P1. As concentrações plasmáticas relevantes da safinamida são substancialmente inferiores, portanto, é pouco provável uma interação clinicamente relevante com substratos co-administrados destes transportadores. O NW-1153 não é um inibidor de OCT2, MATE1, ou MATE2-K em concentrações de até 5 µM.

A farmacocinética da safinamida é linear após doses únicas e doses repetidas. Não foi observada qualquer dependência do tempo.

- Eliminação: a safinamida sofre uma transformação metabólica quase total (<10% da dose administrada foi detectada inalterada na urina). A radioatividade relacionada com a substância foi amplamente excretada na urina (76%) e, em menor extensão, nas fezes (1,5%) após 192 horas. A meia vida de eliminação terminal da radioatividade total foi de aproximadamente 80 h.
A meia vida de eliminação da safinamida é de 20-30 horas. O estado de equilíbrio estável é alcançado no período de uma semana.
A exposição à safinamida em pacientes com insuficiência hepática leve aumentou marginalmente a AUC em 30% enquanto que em pacientes com insuficiência hepática moderada a exposição aumentou em 80%.
Pacientes com insuficiência renal moderada a grave não alterou a exposição à safinamida comparado aos pacientes saudáveis.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade a substância ativa ou a qualquer um dos excipientes. Tratamento concomitante com outros inibidores da monoamino oxidase (MAO). Tratamento concomitante com petidina.

Uso em pacientes com insuficiência hepática grave.
Uso em pacientes com albinismo, degeneração de retina, uveíte, retinopatia hereditária ou retinopatia diabética progressiva.
Uso concomitante com dextrometorfano
Uso concomitante com medicamentos opioides (meperidina, metadona, propoxifeno ou tramadol)
Uso concomitante com erva de São João (*Hypericum perforatum*)
Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência hepática grave, albinismo, degeneração de retina, uveíte, retinopatia hereditária ou retinopatia diabética progressiva.

Xadago® não deve ser administrado durante a gravidez.

Categoria de risco: D

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Este medicamento é contra-indicado para uso por pacientes lactantes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Em geral, **safinamida** pode ser utilizado com inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) na menor dose eficaz, com precaução no que diz respeito ao surgimento de sintomas serotoninérgicos. Em particular, a utilização concomitante de **safinamida** e fluoxetina ou fluvoxamina deve ser evitada ou, caso seja necessário o tratamento concomitante, estes medicamentos devem ser administrados em doses baixas. Deverá ser ponderado um período de suspensão do tratamento correspondente a 5 meia-vidas do ISRS utilizado anteriormente antes do início do tratamento com **safinamida**.

Deve decorrer um intervalo mínimo de 7 dias entre a descontinuação de **safinamida** e o início do tratamento com inibidores da MAO ou petidina.

Insuficiência hepática
Deve-se proceder com cautela quando do início do tratamento com **safinamida** em pacientes com insuficiência hepática moderada. Se os pacientes progredirem de insuficiência hepática moderada para grave, a administração de **safinamida** deve serinterrompida.

Potencial para degenerescência da retina em pacientes com antecedentes de doença oftálmica.

Safinamida não deve ser administrado a paciente com antecedentes oftalmológicos que os coloquem em risco acrescido de potenciais efeitos de alteração da retina (por ex., , história familiar de doenças hereditárias da retina, ou histórico de uveíte).

Distúrbios de controle dos impulsos (DCI)
Podem ocorrer distúrbios de controle dos impulsos em pacientes tratados com agonistas da dopamina e/ou tratamentos dopaminérgicos. Foram também observados casos de DCI com outros inibidores da MAO. O tratamento com safinamida não foi associado com qualquer aumento do aparecimento de DCI.

Os pacientes e os cuidadores devem ser alertados acerca dos sintomas comportamentais de DCI que foram observados em pacientes tratados com inibidores da MAO, incluindo casos de compulsões, pensamentos obsessivos, jogos patológicos, aumento da libido, hipersexualidade, comportamento impulsivo e compras ou gastos compulsivos.

Efeitos secundários dopaminérgicos
A safinamida utilizada como terapêutica adjuvante da levodopa pode potencializar os efeitos secundários da levodopa e a discinesia preexistente pode ser exacerbada, necessitando de redução da levodopa. Este efeito não foi observado quando a safinamida foi utilizada como terapêutica adjuvante de agonistas da dopamina em pacientes com DP em fase precoce.

Hipertensão

Xadago® pode causar ou exacerbar hipertensão arterial. Em estudos clínicos pivotais, a incidência de hipertensão foi 7% para XADAGO 50 mg, 5% para XADAGO 100 mg e 4% para placebo. Monitore pacientes para controle de hipertensão nova ou pré-existente após início do uso de XADAGO – e também em caso de prescrição concomitante com medicações simpaticomiméticas como descongestionantes (nasais,

orais ou oftálmicos), anti-gripais e isoniazida (esta última possui alguma atividade de inibição da monoamino-oxidase. Ajustes ou introdução de anti-hipertensivos podem ser necessários se as alterações pressóricas forem persistentes.

Não utilize **Xadago®** for da dosagem recomendada pois não há benefício com doses superiors a 100mg e o risco de eventos hipertensivos aumenta progressivamente com a dose.

Restrição dietética de tiramina não é necessária com uso das doses recomendadas de **Xadago®** porém consumo de mais de 150mg de tiramina pode provocar eventos hipertensivos graves – portanto pacientes devem ser informados do benefício de evitar alimentos ricos em tiramina – especialmente nos pacientes que usam isoniazida em conjunto com **Xadago®**.

Síndrome serotoninérgica
Há relatos de episódios de síndrome serotoninérgica potencialmente fatal com o uso concomitante de inibidores da MAO (incluindo inibidores seletivos da MAO-B) com inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), antidepressivos (tricíclicos, tetracíclicos e triazolopiridinas), ciclobenzaprina, opióides, metilfenidato, anfetamina e seus derivados – portanto o uso de **Xadago®** com estas substâncias é contraindicado.

Há relato de síndrome setoroninérgica em um paciente durante estudos clínicos pivotais – durante uso combinado de **Xadago®** e um ISRS.

É aconselhável utilizar a menor dose efetiva de ISRS quando for utilizado em conjunto com **Xadago®**.

Discinesia

Xadago pode causar ou exarcebar discinesia. Em estudos clínicos pivotais a incidência de discinesia foi 21% para **Xadago®** 50 mg, 18% para **Xadago®** 100 mg e 9% para placebo.

A incidência de discinesia com uso de **Xadago®** 50 ou 100mg (1%) foi maior que com uso de placebo (0%). Reduzir a dose de levodopa ou outro agente dopaminérgico pode mitigar a discinesia.

Sono repentino
Pacientes tratados com agonistas dopaminérgicos relataram cair no sono mesmo durante atividades cotidianas como operação de veículos – o que pode resultar em acidentes. Esses episódios podem não ser precedidos por sonolência progressiva ou qualquer pródromo.

Estes ataques de sono foram relatados em apenas em pacientes utilizando 100mg/dia de **Xadago®**.
Caso um paciente apresente este tipo de evento durante atividades que necessitam de total atenção (conversa, direção de veículos, alimentação, etc), o uso de **Xadago®** deve ser interrompido ou o paciente deve evitar atividades potencialmente perigosas.

Alucinações e Comportamento psicótico

Pacientes com transtornos psicóticos graves não deveriam comumente ser tratados com **Xadago®** pois existe o risco de exacerbação da psicose com o efeito dopaminérgico bem como anti-psicóticos podem piorar o controle da doença de Parkinson. Considere reduzir ou interromper o uso de **Xadago®** em caso de alucinações ou comportamento psicótico.

Síndrome neuroléptica maligna (SNM)

Sintoma complex semelhante a SNM sem outra etiologia óbvia foi reportada com reduções rápidas de dose e retirada de **Xadago®** e mudança de medicamentos que alterem o tônus dopaminérgico central.

Fertilidade
Estudos realizados em animais indicam que o tratamento com safinamida está associado a reações adversas no desempenho reprodutivo de ratos fêmeas e na qualidade do esperma. A fertilidade dos ratos machos não é afetada.

Gravidez e Lactação

Safinamida não deve ser administrado a mulheres em idade fértil, exceto se forem utilizados métodos contraceptivos adequados.

Os dados de estudos clínicos são limitados ou inexistentes em casos de exposição durante a gravidez. Estudos em animais mostraram toxicidade reprodutiva. Xadago não é recomendado durante a gravidez e em mulheres em idade fértil sem uso de método contraceptivo adequado.

Categoria de risco: D Foi demonstrado risco fetal em animais porém este não foi estudado em fetos humanos.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Dados farmacodinâmicos/ toxicológicos disponíveis em animais demonstraram excreção da safinamida pelo leite.
Não é possível excluir o risco para os lactentes. Xadago não deve ser usado durante lactação.

Idosos
A experiência de utilização de safinamida em pacientes com mais de 75 anos de idade é limitada.
Não há necessidade de alteração de doses de **Xadago®** em pacientes idosos.

Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas
Sonolencia e tontura podem ocorrer durante o tratamento com safinamida, portanto os pacientes devem ser alertados quanto à utilização de máquinas perigosas, incluindo veículos motorizados, até terem uma certeza razoável de que **safinamida** não os afeta adversamente.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Inibidores da MAO e petidina

Safinamida não deve ser administrado juntamente com outros inibidores da MAO (incluindo a moclobemida) uma vez que poderá existir um risco de inibição não seletiva da MAO que pode resultar numa crise hipertensiva. A administração de Xadago e esses medicamentos é contraindicada.
Foram notificados casos de reações adversas graves com a utilização concomitante de petidina e inibidores da MAO. Como isso pode ser um efeito de classe, a administração concomitante de **safinamida** e petidina é contraindicada.
Foram notificados casos de interações medicamentosas com a utilização concomitante de inibidores da MAO e medicamentos simpatomiméticos. Considerando a atividade inibitória da safinamida, a administração concomitante de **safinamida** e medicamentos simpatomiméticos, tais como os existentes em descongestionantes nasais e orais, ou medicamentos para gripe, que contenham efedrina ou pseudoefedrina, requer precaução.

Dextrometorfano
Tem sido reportados episódios de psicose e comportamento bizarro com a utilização concomitante de dextrometorfano e inibidores da MAO. Considerando a atividade inibitória da safinamida, a administração concomitante de safinamida e dextrometorfano é contraindicada.

Antidepressivos

A utilização concomitante de **safinamida** e fluoxetina ou fluvoxamina deve ser evitada. Esta precaução baseia-se na ocorrência de reações adversas graves (por ex., síndrome da serotonina), embora raras, quando da coadministração de ISRS e dextrometorfano com inibidores da MAO.
Se necessário, a utilização concomitante destes medicamentos deve ser efetuada com a dose eficaz mais baixa. Deverá ser ponderado um período de suspensão do tratamento correspondente a 5 meia vidas do ISRS utilizado anteriormente antes do início do tratamento com **safinamida**.
Foram notificadas reações adversas graves com a utilização concomitante de inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), inibidores da recaptação da serotonina e da noradrenalina (IRSN), antidepressivos tricíclicos/tetracíclicos e inibidores da MAO. Tendo em consideração a atividade inibitória seletiva e reversível da MAO-B exercida pela safinamida, poderão ser administrados antidepressivos, mas nas doses mínimas necessárias.
Se você não tiver certeza se está tomando um inibidor seletivo da recaptação de serotonina (ISRS), inibidor da recaptação da serotonina e da noradrenalina (IRSN), antidepressivo tricíclico, dextrometorfano, medicamentos opioides ou inibidor da monoamina-oxidade (MAO), verifique com seu médico ou farmacêutico.
Informe ao seu médico imediatamente se você apresentar qualquer um dos seguintes sintomas ou se alguém próximo a você perceber que você tem algum destes sintomas: estado mental alterado (agitação, alucinações, confusão, coma); instabilidade autonômica (taquicardia, baixa pressão arterial, hipertermia, sudorese, náuseas, vômitos e diarreia); anormalidades neuromusculares (hiperreflexia, falta de coordenação). Estes são sinais de síndrome da serotonina.

É necessário um intervalo de no mínimo 7 dias entre a descontinuação do tratamento com safinamida e o início do tratamento com inibidores de MAO ou petidina.

Medicamentos opióides
Xadago é contraindicado para uso concomitante com medicamentos chamados opioides, utilizados para alívio da dor, como por exemplo meperidina, metadona, propoxifeno, tramadol. O uso concomitante de Xadago com esses medicamentos pode causar síndrome da serotonina, com risco de vida.

Interação tiramina/safinamida
Os resultados de um estudo de estimulação com tiramina por via intravenosa e dois por via oral de curta duração, bem como os resultados da monitorização domiciliar da pressão arterial após as refeições durante administração crônica em dois ensaios terapêuticos com pacientes com DP, não detectaram qualquer aumento clinicamente importante da pressão arterial. Três estudos terapêuticos realizados com pacientes com DP sem qualquer restrição da tiramina também não detectaram qualquer evidência de potencialização da tiramina. Portanto, **Xadago®** pode ser utilizado com segurança, sem quaisquer restrições alimentares em relação à tiramina.

Interação com substratos da OCT1
A safinamida inibe a OCT1 *in vitro*, em concentrações clinicamente relevantes. Portanto, é necessária precaução quando a safinamida é administrada concomitantemente com medicamentos que são substratos de OCT1 e apresentam Tmáx semelhante à safinamida (2 horas) (por exemplo metformina, aciclovir, ganciclovir) uma vez que, como consequência, a exposição a estes substratos podem estar aumentada.

Interações farmacocinéticas
Não foi observado qualquer efeito na depuração da safinamida em pacientes com DP que receberam safinamida como terapêutica adjuvante a agonistas da dopamina e/ou L-dopa crônico e o tratamento com safinamida não alterou o perfil farmacocinético da L-dopa co-

administrada.

Em um estudo de interações medicamentosas *in vivo*, realizado com cetoconazol, não se verificou qualquer efeito clinicamente relevante nos níveis de safinamida. Os estudos em humanos que avaliaram a interação de safinamida com os substratos da CYP1A2 e da CYP3A4 (cafeína e midazolam) não demonstraram quaisquer efeitos clinicamente significativos no perfil farmacocinético da safinamida. Este aspecto está em linha com os resultados dos testes *in vitro* nos quais não foram observados quaisquer induções ou inibições significativas das enzimas CYP pela safinamida e foi demonstrado que as enzimas CYP desempenham um papel menor na biotransformação da safinamida.

A safinamida pode transitoriamente inibir a PRCM, portanto, deverá ser mantido um intervalo de 5 horas entre a administração da safinamida e de outros medicamentos que sejam substratos da PRCM com um $T_{máx} \leq 2$ horas (por exemplo, pitavastatina, pravastatina, ciprofloxacina, metotrexato, topotecano, diclofenaco ou gliburida). Monitore pacientes para aumento de efeitos farmacológicos ou adversos de substratos de PRCM se Xadago for usado concomitantemente.

A safinamida é quase exclusivamente eliminada via metabolismo, principalmente através de amidases de alta capacidade que ainda não foram caracterizadas. A safinamida é principalmente eliminada na urina. Em microssomas hepáticos humanos (Human Liver Microsome, HLM), a etapa de N-desalquilação parece ser catalisada pela CYP3A4, uma vez que a depuração da safinamida nos HLM foi inibida em 90% pelo cetoconazol. Não existem atualmente no mercado quaisquer medicamentos conhecidos por causar interações medicamentosas clinicamente significativas através da inibição ou indução das enzimas amidases.

O metabólito NW-1153 é um substrato do OAT3 em concentrações clinicamente relevantes.
Os medicamentos que são inibidores do OAT3 administrados concomitantemente com a safinamida podem reduzir a depuração de NW-1153, e consequentemente, podem aumentar a sua exposição sistêmica. A exposição sistêmica de NW-1153 é baixa (1/10 da safinamida principal). Este aumento potencial não tem, muito provavelmente, qualquer relevância clínica, dado que o NW-1153, o primeiro produto na via metabólica, é adicionalmente transformado em metabólitos secundários e terciários.

Substâncias químicas

Não estão disponíveis dados específicos de interações entre safinamida, álcool e nicotina.

Exames laboratoriais e não laboratoriais
Não há nenhuma evidência até o momento de interferência da safinamisa em exames laboratoriais.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Xadago® é válido por 36 meses.
O medicamento deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15º C e 30º C). Proteger da umidade.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Xadago® 50 mg – Comprimido revestido redondo de 7 mm de diâmetro, bicôncavo, de cor laranja a acobreado com brilho metálico, com o número “50” gravado num dos lados do comprimido.
Xadago® 100 mg – Comprimido revestido redondo de 9 mm de diâmetro, bicôncavo, de cor laranja a acobreado com brilho metálico, com o número “100” gravado num dos lados do comprimido.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Xadago® deve ser administrado via oral, com água e pode ser tomado com ou sem alimentos.

Posologia
Xadago® demonstrou ser eficaz apenas em combinação com levodopa / carbidopa.
O tratamento com **safinamida** deve ser iniciado com uma dose de 50 mg/dia. Esta dose diária pode ser aumentada até 100 mg/dia com base nas necessidades clínicas individuais dos pacientes.
A dose máxima diária do medicamento é de 100 mg. Os pacientes que estão em tratamento com a dose de 100 mg e que necessitam descontinuar o tratamento devem ter a dose reduzida para 50 mg durante uma semana antes da interrupção do tratamento.

Modo de usar
Xadago® deve ser administrado via oral, com água e pode ser tomado com ou sem alimentos.
A experiência de utilização de safinamida em pacientes com mais de 75 anos de idade é limitada.
Não há necessidade de alteração de doses de **Xadago®** em pacientes idosos.

Dose omitida
Caso uma dose seja esquecida, a dose seguinte deve ser tomada à hora habitual no dia seguinte. Uma dose adicional não deve ser tomada.

Insuficiência hepática

A utilização de **safinamida** em pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh C: 10-15) é contraindicada. Não é necessário qualquer ajuste posológico em pacientes com insuficiência hepática leve. A dose mais baixa de 50 mg/dia é recomendada para pacientes com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh B: 7-9). Se os pacientes progredirem de insuficiência hepática moderada para grave, a administração de **safinamida** deve ser interrompida.

Insuficiência renal

Não é necessária qualquer alteração posológica em pacientes com insuficiência renal.

População pediátrica

A segurança e eficácia de safinamida em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

O perfil de segurança geral de **Xadago®** baseia-se no programa de desenvolvimento clínico efetuado em mais de 3.000 indivíduos, dos quais mais de 500 foram tratados por um período superior a 2 anos.

A discinesia foi a reação adversa mais frequente notificada nos pacientes tratados com safinamida quando utilizada concomitantemente com a L-dopa como monoterapia ou com outros tratamentos para a DP.

É conhecida a ocorrência de reações adversas graves com a utilização concomitante de ISRS, ISRN, antidepressivos tricíclicos/tetracíclicos e inibidores da MAO, tal como crise hipertensiva (pressão arterial alta, desmaio), síndrome neuroléptica maligna (confusão, sudorese, rigidez muscular, hipertermia, aumento da CPK), síndrome da serotonina (confusão, hipertensão, rigidez muscular, alucinações), e hipotensão. Têm existido notificações de interações medicamentosas de inibidores da MAO, com a utilização concomitante de medicamentos simpaticomiméticos.

Podem ocorrer distúrbios de controle de impulsos, desenvolvimento de um comportamento de jogador compulsivo, aumento da libido, hipersexualidade, desenvolvimento de um comportamento de comprador compulsivo, consumo excessivo de alimentos e compulsão alimentar em pacientes tratados com agonistas da dopamina e/ou outros tratamentos com dopaminérgicos.

A discinesia manifestou-se numa fase precoce do tratamento, foi classificada como “grave”, conduziu à interrupção do tratamento em alguns pacientes (aprox. 1,5%) e não requereu a redução da dose em nenhum paciente.

Xadago® está associado com uma meia vida longa (24-26 horas) e, por conseguinte, mesmo depois de uma interrupção abrupta, os seus efeitos sobre o sistema nervoso central (SNC) persistem durante alguns dias. As análises dos dados de eventos adversos não detectaram quaisquer sintomas sugestivos de retirada com a descontinuação precoce, por exemplo, fotofobia, hiperacusia, irritabilidade, ansiedade, insônia, dores de cabeça, tonturas, ou sintomas semelhantes aos da gripe. O tratamento da Doença de Parkinson inclui adição de outra medicação, isso mascara o aparecimento de sintomas de abstinência. Não há análises específicas disponíveis para avaliar rebote pelas razões acima expostas; o número limitado de doentes que foram avaliados após a interrupção não detectou quaisquer efeito rebote.

A tabela seguinte inclui todas as reações adversas notificadas em ensaios clínicos nos quais os eventos adversos foram considerados relacionados.

As reações adversas estão classificadas segundo as designações de frequências utilizando as seguintes convenções: muito comum (≥1/10), comum (≥1/100, <1/10), incomum (≥1/1.000, <1/100), raras (≥1/10.000, <1/1.000), muito raras (<1/10.000) e desconhecidas (não podem ser calculadas a partir dos dados disponíveis).

Classes de sistemas de órgãos	Muito comum	Comum	Incomum	Raros
Infecções			Infecção do trato urinário	Broncopneumonia, furúnculo, nasofaringite, pioderma, rinite, infecção dentária, infecção viral

Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)			Carcinoma das células basais	Acrocórdon, nevo melanocítico, queratose seborreica, papiloma cutâneo
Doenças do sangue e do sistema linfático			Anemia, leucopenia, anomalia nos glóbulos vermelhos	Eosinofilia, Linfopenia
Doenças do metabolismo e da nutrição			Diminuição do apetite, hipertrigliceridemia, aumento do apetite, hipercolesterolemia, hiperglicemia,	Caquexia, hipercalemia
Perturbações de foro psiquiátrico		Insônia	Alucinação, depressão, sonhos anormais, ansiedade, estado de confusão, labilidade emocional, aumento da libido, distúrbio psicótico, agitação, perturbação do sono	Compulsões, delírios, desorientação, ilusões, comportamento impulsivo, perda da libido, pensamentos obsessivos, paranóia, ejaculação precoce, ataques súbitos de sono, fobia social, idéias suicidas
Doenças do Sistema Nervoso		Discinesia sonolência, tonturas, dor de cabeça, doença de Parkinson	Parestesia, distúrbio do equilíbrio, hipoestesia, distonia, desconforto da cabeça, disartria, síncope, distúrbio cognitivo	Coordenação anormal, distúrbio de atenção, disgeusia, hiporeflexia, dor radicular, Síndrome das pernas inquietas, sedação
Classes de sistemas de órgãos	**Muito comum**	**Comum**	**Incomum**	**Raros**

Afecções oculares		Cataratas	Visão turva, escotoma, diplopia, fotofobia, distúrbio da retina, conjuntivite, glaucoma	Ambliopia, cromatopsia, retinopatia diabética, eritropsia, hemorragia ocular, dor ocular, edema da pálpebra, hipermetropia, queratite, aumento do lacrimejamento, cegueira noturna, papiloedema, presbiopia, estrabismo
Afecções do ouvido e do labirinto			Vertigens	
Cardiopatias			Palpitações, taquicardia, bradicardia sinusal, arritmia	Infarto do miocárdio
Vasculopatias		Hipotensão ortostática	Hipertensão, hipotensão, veias varicosas	Espasmo arterial, arteriosclerose, crise hipertensiva
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			Tosse, dispnéia, rinorreia	Broncoespasmo, disfonia, dor orofaríngea, espasmo orofaríngeo
Doenças gastrintestinais		Náuseas	Obstipação, dispepsia, vômitos, boca seca, diarréia, dor abdominal, gastrite, flatulência, distensão abdominal, hipersecreção salivar, doença de refluxo gastroesofágico, estomatite aftosa	Úlcera péptica, regurgitação, hemorragia gastrintestinal superior

Afecções hepatobiliares				Hiperbilirrubinemia
Classes de sistemas de órgãos	**Muito comum**	**Comum**	**Incomum**	**Raros**
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			Hiperidrose, prurido generalizado, reação de fotossensibilidade, eritema	Alopecia, bolhas, dermatite de contato, dermatose, equimose, queratose liquenóide, suores noturnos, dor na pele, distúrbio de pigmentação, psoríase, dermatite seborreica
Afecções musculoesquelé- ticas e dos tecidos conjuntivos			Dor lombar, artralgia, espasmos musculares, rigidez muscular, dor nas extremidades, fraqueza muscular, sensação de peso	Espondilite anquilosante, dor no flanco, inchaço articular, dor musculoquelética, mialgia, dor no pescoço, osteoartrite, cisto sinovial
Doenças renais e urinárias			Noctúria, disúria	urgência miccional, poliúria, piúria, hesitação urinária
Doenças dos órgãos genitais e da mama			Disfunção erétil	Hiperplasia prostática benigna, distúrbio mamário, dor mamária
Exames complementares de diagnóstico			Diminuição do peso, aumento de peso, aumento da creatina-fosfoquinase no sangue, aumento dos triglicerídeos no sangue, aumento da glicose no sangue, aumento da uréia no sangue, aumento da fosfatase alcalina no sangue, aumento do bicarbonato no sangue, aumento da creatinina no sangue, intervalo QT prolongado no eletrocardiograma, teste da função hepática anormal, análise da urina anormal, aumento da pressão arterial, diminuição da pressão arterial, procedimentos de diagnóstico oftalmológico anormais	Diminuição do cálcio no sangue, diminuição do potássio no sangue, diminuição do colesterol no sangue, aumento da temperatura corporal, sopro cardíaco, prova de esforço anormal, diminuição do hematócrito, diminuição da hemoglobina, diminuição da contagem de linfócitos, diminuição da contagem de plaquetas, aumento das lipoproteínas de muito baixa densidade
Classes de sistemas de órgãos	**Muito comum**	**Comum**	**Incomum**	**Raros**

Perturbações gerais e alterações no local de administração			Fadiga, astenia, distúrbio da marcha, edema periférico, dor, sensação de calor	Diminuição do efeito do medicamento, intolerância medicamentosa, sensação de frio, mal-estar, pirexia, xerose
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações		Queda	Fratura do pé	Contusão, embolia gordurosa, lesão na cabeça, lesão na boca, lesão esquelética
Circunstâncias sociais				Compulsão por jogos de azar

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

Notificação de Evento Adverso
Para a avaliação contínua da segurança do medicamento é fundamental o conhecimento de seus eventos adversos. Notifique qualquer evento adverso ao SAC Zambon (0800 017 70 11 ou www.zambon.com.br).
Em casos de eventos adversos notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Em um paciente com suspeita de ter consumido mais do que a dose diária prescrita de 100 mg durante um mês, foram relatados sintomas de confusão mental, sonolência, esquecimento e pupilas dilatadas. Estes sintomas desapareceram, sem sequelas, após a descontinuação do medicamento.

O padrão previsto de acontecimentos ou sintomas após uma superdosagem intencional ou acidental com **safinamida** deverá ser o relacionado com o respectivo perfil farmacodinâmico: inibição da MAO-B com inibição dependente da atividade dos canais de Na^+. Os sintomas de uma inibição excessiva da MAO-B (aumento do nível de dopamina) podem incluir hipertensão, hipotensão postural, alucinações, agitação, náuseas, vômitos e discinesia.

Não existe qualquer antídoto conhecido para a safinamida ou qualquer tratamento específico para a superdosagem de safinamida. Se ocorrer uma superdosagem importante, o tratamento com **safinamida** deve ser descontinuado e deve ser administrado tratamento de suporte, conforme indicado clinicamente.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações. Informe-se também com o SAC Zambon (0800 017 7011 ou www.zambon.com.br**) em casos de dúvidas**

III- DIZERES LEGAIS

Registro MS -1.0084.9956
Farmacêutico Responsável: Juliana Paes O. Rodrigues – CRF-SP 56.769

Fabricado por:
CATALENT GERMANY SCHORNDORF GMBH
Steinbeisstrasse 1-2 Schorndorf – Alemanha

Ou

ZAMBON S.p.A.
Via dela Chimica, 9, Vicenza – Itália

Importado por:
ZAMBON Laboratórios Farmacêuticos Ltda.
Est. Municipal, SN – Quadra Lote, Lote 001C – Anexo Parte 9
Fazenda Santo Antônio – Aparecida de Goiânia – GO - CEP: 74.971-451

Registrado por:
ZAMBON LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS LTDA
Av. Presidente Juscelino Kubitschek, 2041 – Bloco E – 5º Andar
Vila Nova Conceição – São Paulo – SP

CEP: 04543-011 - CNPJ nº. 61.100.004/0001-36

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Zambon Line 0800-0177011
www.zambon.com.br

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 19/10/2022.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Stocchi F, Arnold G, Onofrj M, Kwiecinski H, Szczudlik A, Thomas A, Bonuccelli U, Van Dijk A, Cattaneo C, Sala P, Fariello Rg: Safinamide Parkinson's Study Group. Improvement of motor function in early Parkinson disease by safinamide. Neurology. 2004 Aug 24; 63(4):746-8.

Stocchi F, Borgohain R, Onofrj M, Schapira AH, Bhatt M, Lucini V, Giuliani R, Anand R. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of safinamide as add-on therapy in early Parkinson's disease patients. Mov Disord. 2012 Jan;27 (1):106-12.

Schapira AH, Stocchi F, Borgohain R, Onofrj M, Bhatt M, Lorenzana P et cols. Long-term efficacy and safety of safinamide as add-on therapy in early Parkinson's disease. Eur J Neurol. 2013 Feb;20(2):271-80.

Barone P, Fernandez J, Ferreira J, et al. MOTION (safinamide add-On To dopamine agonist in early Idiopathic ParkinsON’s disease) study design: a 24 week, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of safinamide. Mov Disord 2010; 25(Suppl 2):S289.

Borgohain R, Szasz J, Stanzione P, Meshram C, Bhatt M, Chirilineau D, et cols. Randomized trial of safinamide add-on to levodopa in Parkinson's disease with motor fluctuations. Mov Disord. 2014 Feb; 29 (2):229-237.

Borgohain R, Szasz J, Stanzione P, Meshram C, Bhatt MH, Chirilineau D, et cols. Two-year, randomized, controlled study of safinamide as add-on to levodopa in mid to late Parkinson's disease. Mov Disord. 2014 Sep; 29(10):1273-80.

BPSXADCOMV5