



XADAGO®

Mesilato de safinamida 50 mg e 100 mg
Comprimido revestido

Bula do Profissional da Saúde





I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

XADAGO®
mesilato de safinamida

APRESENTAÇÕES

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

USO ORAL

USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de 50 mg contém 65,88 mg de mesilato de safinamida (equivalente a 50 mg de safinamida base):

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

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 de 100 mg contém 131,76 mg de mesilato de safinamida (equivalente a 100 mg de safinamida base):

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

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

II - 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 doença de *Parkinson*.

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 de 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 determinação de dose, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico (realizado na Alemanha, Itália e França), avaliou a eficácia e segurança de safinamida oral 0,5 mg/kg e 1,0 mg/kg em pacientes com doença de *Parkinson* 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 nesse 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, *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*) seção III entre a visita 2 e o final do estudo.

A variável secundária de eficácia foi a porcentagem de pacientes com melhora de pelo menos 30% na pontuação de UPDRS, seção III, entre o período basal (visita 2) e visita 5 e visita 7; alterações nas seções II e III da UPDRS, pontuações entre o período basal e a visita 5, a visita 7 e o término do estudo; impressão clínica global (CGI, *clinical global impression*) pelo investigador durante o estudo; alteração na escala de Hamilton para depressão (HAM-D) entre a triagem (visita 1) e o término do estudo.

Na visita final, a taxa de respondedores foi superior no grupo da safinamida em relação ao placebo. Uma diferença estatisticamente significativa foi observada entre o grupo da safinamida 1,0 mg/kg e o grupo do placebo na porcentagem de pacientes com melhora de pelo menos 30% na pontuação de UPDRS, seção III, entre o período 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 secundárias de eficácia CGI parte I (gravidade), a única diferença verificada utilizando-se o teste exato de Fisher), entre os três grupos de tratamento em relação às alterações em CGI parte I entre o período basal e a visita 6, devido ao melhor resultado no grupo da safinamida 0,5 mg/kg. Uma reanálise conduzida após transformar as pontuações CGI em ranks com uso de um modelo linear misto também mostrou uma melhora significativa para o grupo de safinamida 1,0 mg/kg comparado ao placebo nas visitas 7, 8 e na visita final. A reanálise (com uso de 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, foi verificada uma diferença significativa ($p=0,008$) entre a safinamida 1,0 mg/kg e o placebo.

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 para pacientes com doença de *Parkinson* precoce idiopática tratados com uma dose estável de um agonista-DA em monoterapia. Foram incluídos 269 pacientes neste estudo com duração 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* (UPDRS), seção III (ME), a partir do período basal ao resultado fosse superior ao grupo de tratamento de interesse, em comparação ao placebo.

Os 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 da safinamida e a eficácia essencial e os desfechos de segurança.

Os resultados desse 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, tratados concomitantemente com um agonista-DA em monoterapia. Também foram observados efeitos benéficos dessa faixa de dose da safinamida quanto às atividades cotidianas (ADL) e qualidade de vida dos pacientes. De forma surpreendente, uma variedade maior de dose de

safinamida (150 a 200 mg/dia) não demonstrou benefício adicional sobre o agonista-DA em monoterapia, mas foi associada a 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 aumento estatisticamente significativo de sintomas motores, como avaliado pela seção III (ME) da UPDRS, em pacientes iniciais com doença de *Parkinson* tratados com um agonista-DA em monoterapia. O tratamento com dose alta de safinamida (150 a 200 mg/dia) não levou à melhora superior a partir da visita basal na seção III (ME) da UPDRS em comparação ao placebo, mas foi associada à 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 seção II (ADL) da UPDRS e pela evidência de benefício na qualidade de vida, medida pelo Euro-QOL. A proporção de pacientes considerados "responsivos", com base na melhora de CGI – alteração a partir do período basal ou nas categorias de mudança na UPDRS – foi maior em ambos os grupos de tratamento ativo em comparação ao placebo.

MOTION

O estudo foi duplo-cego, controlado por placebo, de grupos paralelos, randomizado, multicêntrico, multinacional e 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* idiopática inicial que recebiam uma dose estável de agonista-DA único. No geral, 679 pacientes foram randomizados para 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 a partir do período basal até a 24ª semana.

Os principais parâmetros secundários de eficácia foram alteração no escore da seção II da UPDRS de ADL do período 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 período basal até a semana 24; alteração no escore da bateria de testes para doença de *Parkinson* do Cogtest® (Teste de Detecção de Alvo Estratégico [SRDT] e Sequência Auditiva de Números [ANS]) do período basal até a semana 24. Outros parâmetros secundários de eficácia foram: escore da escala de gravidade de Impressão Clínica Global (CGI-S) na semana 24; alteração no escore CGI-S do período basal até a semana 24; proporção de responsivos (sujeitos com aumento de pelo menos 30% na alteração do escore da seção III da UPDRS do período 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 período basal até a semana 24; alteração do escore da bateria de testes para doença de *Parkinson* Cogtest® (Memória Espacial de Trabalho [SWM], Teste Contínuo de Desempenho [CPT] versão Flanker, e Torre de Londres [TOL]) do período basal até a semana 24.

Os resultados da medida primária de eficácia mostraram que, na semana 24, a diferença da média de quadrados mínimos QM (desvio-padrão, SE) entre os grupos da safinamida e do 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 mais melhora dos sintomas motores com a safinamida. Utilizando-se um modelo paramétrico ANCOVA (LOCF, last observation carried forward), a população ITT e os dados. Em tratamento, houve diferença limiar estatisticamente significativa ($p = 0,073$) entre o grupo da safinamida 100 mg/dia e o grupo do placebo, mas nenhuma diferença significativa ($p = 0,259$) entre o grupo da safinamida 50 mg/dia e o grupo do placebo quanto à mudança de escore UPDRS, seção III, do período basal até a semana 24.

Entretanto, uma análise da medida primária de eficácia para a população em monoterapia com agonista-DA, que excluiu dados de 13 sujeitos que não recebiam monoterapia com um agonista-DA no período basal, mostrou diferença de tratamento estatisticamente significativa ($p=0,0396$) 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 desses 13 sujeitos pode ter afetado de forma adversa a análise primária de eficácia para a população ITT.

Os efeitos benéficos da safinamida sobre as medidas de ADL 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 doença de *Parkinson* inicial tratados com um único agonista-DA. Foram observadas melhoras nos sintomas motores, na qualidade de vida e na funcionalidade com a 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 de fase III, duplo-cego, controlado por placebo e randomizado para determinar a eficácia e segurança de um intervalo de dose de 50 a 100 mg/dia de safinamida como terapia adicional para sujeitos com doença de *Parkinson* idiopática com flutuações motoras, tratados com uma dose estável de levodopa e que poderiam estar recebendo tratamento concomitante com doses estáveis de um agonista-DA, 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 período 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 período basal até a semana 24; mudança do escore UPDRS, seção III, durante a fase *on* do período basal até a semana 24; mudança do escore UPDRS, seção II (ADL), durante a fase *on* do período 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 período basal até a semana 24. Outros parâmetros secundários de eficácia foram: escore CGI – mudança na semana 24; mudança do escore da escala CGI – gravidade – do período basal até a semana 24; mudança do tempo *off* após a primeira dose matinal de levodopa do período basal até a semana 24; mudança do escore DRS durante a fase *on* do período basal até a semana 24; alteração percentual na dose de levodopa do período basal até a semana 24; escore da escala PGIC na semana 24; UPDRS, seção IV, itens 32-34 durante a fase *on*, mudança do período basal até a semana 24; UPDRS, seção IV, itens 32-35 durante a fase *on* mudança do período basal até a semana 24; escore EQ-5D, mudança do período basal até a semana 24; e Cogtest®, bateria de testes para doença de *Parkinson*, mudança do escore do período basal até a semana 24.

Os resultados para a medida primária de eficácia mostraram que, na semana 24, a diferença entre a média de QM (SE) entre os grupos de safinamida e placebo foi 0,96 (0,21), indicando quase uma hora a mais de tempo diário *on* com a safinamida. Utilizando-se um modelo ANCOVA paramétrico, a população ITT e uma abordagem Em Tratamento, uma diferença significativa entre o grupo da safinamida e o grupo do placebo ($p<0,001$) foi observada na alteração do tempo diário *on* do período 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. Essa melhora no tempo *on* foi observada sem nenhum aumento na discinesia problemática.

Em paralelo com o benefício no tempo *on*, foi observada melhora significativamente maior ($p<0,001$) no tempo *off*, de cerca de 1 hora para a safinamida em comparação ao placebo.

Os sintomas motores (UPDRS, seção III) melhoraram significativamente ($p=0,003$) nos sujeitos tratados com safinamida em comparação ao placebo. A proporção de sujeitos com resposta clinicamente significativa, 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 significativamente ($p < 0,05$) maior para a safinamida em comparação ao placebo. Também foram observados efeitos benéficos da safinamida nas medidas de atividade da vida cotidiana e qualidade de vida.

Estudo 016/018

Estudo de fase 3, duplo-cego, controlado por placebo e com duração de 24 semanas para determinar a eficácia e a segurança de uma dose baixa (50 mg/dia) e alta (100 mg/dia) de safinamida como terapia adicional para pacientes com doença de *Parkinson* idiopática e com flutuações motoras tratados com uma dose estável de levodopa e que poderiam estar recebendo tratamento concomitante com doses estáveis de um agonista-DA e/ou anticolinérgico.

Foram escolhidos 669 pacientes para randomização aleatória para tratamento (222 com placebo, 223 para a safinamida 50 mg/dia e 224 para safinamida 100 mg/dia) e 594 completaram o estudo.

As variáveis de eficácia primária incluíram: diminuição do tempo *off* total diário, seção III (exame motor) da UPDRS durante a fase *on*, impressão clínica global – mudança a partir 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 II (ADL) durante a fase *on*, gravidade de CGI da doença (CGI-S) e a porcentagem média de redução na dose de levodopa.

A safinamida, em doses de 50 mg/dia e 100 mg/dia, aumentou de forma efetiva o total diário de tempo *on* em comparação ao placebo em pacientes com doença de *Parkinson* idiopática com flutuações motoras que recebiam uma dose estável de levodopa.

Durante o estudo de 24 semanas, a safinamida 100 mg/dia apresentou reduções estatisticamente significativas no total diário de tempo *off*, escores UPDRS, seção II (ADL), escores UPDRS seção III (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, a safinamida 50 mg/dia apresentou reduções estatisticamente significativas no total diário de tempo *on*, escores UPDRS, seção III (exame motor) e escores CGI-S. Em pacientes com doença de *Parkinson* idiopática com flutuações motoras em tratamento com dose estável de levodopa, a safinamida, em doses de 50 mg/dia e 100 mg/dia, melhorou os sintomas de doença de *Parkinson*, incluindo sintomas ADL e motores (conforme determinado pela UPDRS), condições de saúde do paciente e qualidade de vida (conforme determinado pelo PDQ-39), gravidade 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 de ambos os grupos de safinamida, nenhuma preocupação importante de segurança foi identificada. Não houve achados significativos sobre a tolerabilidade da safinamida nesse estudo.

Considerando-se os benefícios observados com a safinamida ao longo de numerosas variáveis em pacientes com doença de *Parkinson*, e o baixo número de EAs observados, os benefícios superaram os riscos de tratamento com a safinamida em doses de 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 Fluctuations. *A 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 motor fluctuations. *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, levando a 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* demonstram que os efeitos farmacodinâmicos da safinamida não são dependentes de 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 (anti-hipertensivos, beta bloqueadores, antidiabéticos, anti-inflamatórios não esteroides, inibidores da bomba de prótons, antidepressivos, entre outros) não foi associada ao aumento de risco de eventos adversos. Os estudos não foram estratificados por medicação concomitante e não foram conduzidos 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 $T_{\text{máx}}$ 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 em especial através de amidases de alta capacidade, ainda não caracterizadas. As experiências *in vitro* indicaram que a inibição de amidases em hepatócitos humanos conduziu à 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 respectivo acilglucuronídeo. Nenhum desses metabólitos é farmacologicamente ativo.

A safinamida não parece induzir ou inibir enzimas de forma significativa 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 em humanos. Estudos dedicados às interações medicamentosas e realizados com cetoconazol, L-dopa e substratos da CYP1A2 e CYP3A4 (caféina e midazolam) não detectaram efeitos clinicamente significativos na farmacocinética da safinamida ou da L-dopa, da caféina ou do midazolam.

Um estudo de equilíbrio de massas demonstrou que a área sob a curva (AUC) 0-24 h plasmática de 14C-safinamida inalterada representou cerca de 30% da radioatividade total da AUC 0-24 h, indicando 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 transitariamente a PRCM no intestino delgado. Isto poderia levar a DDIs clinicamente relevantes com medicamentos que são substratos da PRCM e têm um T_{máx} de ≤ 2 horas. Em concentrações de 50 µM, a safinamida inibiu a OATP1A2 e a OAT2P1. 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 atingido em uma semana.

A exposição à safinamida em pacientes com insuficiência hepática leve aumentou marginalmente a AUC em 30% enquanto em pacientes com insuficiência hepática moderada a exposição aumentou em 80%.

Pacientes com insuficiência renal moderada a severa não alterou a exposição à safinamida comparado aos pacientes saudáveis.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à 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-jão (*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.

Orientar seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas durante o tratamento, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.

O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes.

Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio e óxido de ferro vermelho.

Xadago® não deve ser administrado durante a gravidez.

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

A safinamida é excretada no leite, não sendo possível excluir o risco para os lactentes.

Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Em geral, **Xadago®** 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 **Xadago®** e fluoxetina ou fluvoxamina deve ser evitada ou, caso seja necessário o tratamento concomitante, esses medicamentos devem ser administrados em doses baixas. Deverá ser ponderado um período de suspensão do tratamento correspondente a 5 meias-vidas do ISRS previamente utilizado antes do início do tratamento com **Xadago®**.



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

Insuficiência hepática

Deve-se proceder com cautela quando do início do tratamento com **Xadago**[®] em pacientes com insuficiência hepática moderada. Se os pacientes progredirem de insuficiência hepática moderada para grave, a administração de **Xadago**[®] deve ser interrompida.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência hepática grave, albinismo, degeneração de retina, uveíte, retinopatia hereditária ou retinopatia diabética progressiva.

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

Xadago[®] não deve ser administrado para pacientes com antecedentes oftalmológicos que os coloquem em risco aumentado de potenciais efeitos de alteração da retina (por ex., histórico 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 dopaminérgicos. Foram também observados casos de DCI com outros inibidores da MAO. O tratamento com **Xadago**[®] 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

Xadago[®] utilizado 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 **Xadago**[®] foi utilizado como terapêutica adjuvante de agonistas da dopamina em pacientes com doença de *Parkinson* em fase precoce.

Hipertensão

Xadago[®] pode causar ou exacerbar a 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. Deve-se monitorar os pacientes quanto ao controle de hipertensão nova ou pré-existente após início do uso de **Xadago**[®] – e, em caso de prescrição concomitante com medicações simpaticomiméticas como descongestionantes (nasais, orais ou oftálmicos), anti-gripais e isoniazida (esta última tem alguma atividade de inibição da MAO). Ajustes ou introdução de anti-hipertensivos podem ser necessários se as alterações pressóricas forem persistentes.

Não utilize **Xadago**[®] fora da dosagem recomendada, pois não há benefício com doses superiores a 100mg e o risco de eventos hipertensivos aumenta progressivamente com a dose.

Não é necessária restrição dietética de tiramina não é necessária com uso das doses recomendadas de **Xadago**[®], porém, o consumo de mais de 150 mg de tiramina pode provocar eventos hipertensivos graves – portanto, os pacientes devem ser informados do benefício de evitar alimentos ricos em tiramina – em especial 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, opioides, metilfenidato, anfetamina e seus derivados – portanto o uso de **Xadago**[®] com estas substâncias é contraindicado.

Durante estudo clínicos pivotais, houve relato de síndrome serotoninérgica em um paciente em uso combinado de **Xadago**[®] e um ISRS. É aconselhável utilizar a menor dose efetiva de ISRS quando esse medicamento for utilizado em conjunto com **Xadago**[®].

Discinesia

Xadago[®] pode causar ou exacerbar a 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 mg ou 100 mg (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, condução de veículos – o que pode resultar em acidentes. Esses episódios podem não ser precedidos por sonolência progressiva ou qualquer pródromo.

Esses ataques de sono foram relatados apenas em pacientes que utilizam 100 mg/dia de **Xadago**[®].

Caso um paciente apresente este tipo de evento durante atividades que necessitam de total atenção (conversas, direção de veículos, alimentação, entre outros), 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 risco de exacerbação da psicose com o efeito dopaminérgico, além disso, antipsicóticos 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 complexo semelhante à 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 é associado a reações adversas no desempenho reprodutivo de ratos fêmeas e na qualidade do espermatozoide. A fertilidade dos ratos machos não é afetada.

Gravidez e lactação

Xadago[®] não deve ser administrado a mulheres em idade fértil, exceto se 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 para mulheres em idade fértil sem uso de método contraceptivo adequado.





Categoria D: 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.

Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano.

Idosos

A experiência de utilização de **Xadago®** em pacientes com mais de 75 anos de idade é limitada.

Não há necessidade de alteração de doses de **Xadago®** para idosos.

Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Sonolência e tontura podem ocorrer durante o tratamento com **Xadago®**, portanto, os pacientes devem ser alertados quanto à utilização de máquinas perigosas, incluindo veículos motorizados, até terem certeza razoável de que **Xadago®** não os afeta adversamente.

Orientar seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas durante o tratamento, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.

O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes.

Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio e óxido de ferro vermelho.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Inibidores da MAO e petidina

Xadago® não deve ser administrado juntamente com outros inibidores da MAO (incluindo a moclobemida) uma vez que pode existir risco de inibição não seletiva da MAO, a qual que pode resultar em 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, é preciso precaução com a administração concomitante de **Xadago®** e medicamentos simpatomiméticos, tais como os existentes em descongestionantes nasais e orais, ou medicamentos para gripe, que contenham efedrina ou pseudoefedrina.

Dextrometorfano

Foram 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. Essa precaução tem base 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 desses medicamentos deve ser efetuada com a dose eficaz mais baixa. Deve ser ponderado um período de suspensão do tratamento correspondente a 5 meias-vidas do ISRS previamente utilizado 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, antidepressivos podem ser administrados, 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-oxidase (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 opioides

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 doença de *Parkinson*, não detectaram qualquer aumento clinicamente importante da pressão arterial. Três estudos terapêuticos realizados com pacientes com doença de *Parkinson* 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 necessário ter precaução quando a safinamida é administrada concomitantemente com medicamentos substratos de OCT1 e com T_{máx} semelhante à safinamida (2 horas) (por exemplo, metformina, aciclovir, ganciclovir), uma vez que, como consequência, pode ocorrer aumento da exposição a esses substratos.

Interações farmacocinéticas

Não foi observado qualquer efeito na depuração da safinamida em pacientes com doença de *Parkinson* que receberam safinamida como terapêutica



adjuvante a agonistas-DA e/ou L-dopa crônico e o tratamento com safinamida não alterou o perfil farmacocinético da L-dopa coadministrada.

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 (caféina e midazolam) não demonstraram efeitos clinicamente significativos no perfil farmacocinético da safinamida. Esse aspecto está alinhado aos resultados dos testes *in vitro*, nos quais não foram observadas induções ou inibições significativas das enzimas CYP pela safinamida e foi demonstrado que as enzimas CYP desempenham papel menor na biotransformação da safinamida.

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

A safinamida é quase exclusivamente eliminada via metabolismo, em especial através de amidases de alta capacidade ainda não caracterizadas. A safinamida é principalmente eliminada na urina. Em microsomas hepáticos humanos (HLM, *human liver microsome*), 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 medicamentos conhecidos por causar interações medicamentosas significativas sob o aspecto clínico através da inibição ou indução das enzimas amidases.

O metabólito NW-1153 é um substrato do OAT3 em concentrações clinicamente relevantes.

Os medicamentos inibidores do OAT3 administrados concomitantemente com a safinamida podem reduzir a depuração de NW-1153, e consequentemente, aumentar sua exposição sistêmica. A exposição sistêmica de NW-1153 é baixa (1/10 da safinamida principal). É muito provável que esse aumento potencial não tenha 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 **Xadago**®, álcool e nicotina.

Exames laboratoriais e não laboratoriais

Não há nenhuma evidência até o momento de interferência da **Xadago**® em exames laboratoriais.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Xadago® é válido por 36 meses.

Armazenar em temperatura ambiente (de 15° C a 30° 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 acobreada 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 acobreada 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. Pacientes que estão em tratamento com a dose de 100 mg e que necessitem 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**® para 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 **Xadago**® em pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh C: 10-15) é contraindicada. Não é necessário qualquer ajuste posológico para 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 **Xadago**® deve ser interrompida.

Insuficiência renal

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

População pediátrica

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



Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

A discinesia foi a reação adversa notificada com mais frequência nos pacientes tratados com **Xadago**® quando utilizada concomitantemente com a L-dopa como monoterapia ou com outros tratamentos para a doença de *Parkinson*.

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. Houve notificações de interações medicamentosas de inibidores da MAO, com a utilização concomitante de medicamentos simpaticomiméticos.

Podem ocorrer distúrbios de controle de impulsos, desenvolvimento de comportamento de jogador compulsivo, aumento de libido, hipersexualidade, desenvolvimento de 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 em 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, conseqüentemente, mesmo após de uma interrupção abrupta, 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, o que mascara o aparecimento de sintomas de abstinência. Não há análises específicas disponíveis para avaliar efeito rebote pelas descritas acima; o número limitado de pacientes que foram avaliados após a interrupção não detectou quaisquer efeitos 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 ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$, $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), 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 de libido, distúrbio psicótico, agitação, perturbação do sono	Compulsões, delírios, desorientação, ilusões, comportamento impulsivo, perda de 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 <i>Parkinson</i>	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 gastrointestinais		Náuseas	Obstipação, dispepsia, vômitos, boca seca, diarreia, dor abdominal, gastrite, flatulência, distensão abdominal, hipersecreção salivar, doença de refluxo gastroesofágico, estomatite aftosa	Úlcera péptica, regurgitação, hemorragia gastrointestinal 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 musculoesqueléticas 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 musculoesquelética, 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 ureia 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 que possui nova indicação no país 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 os eventos adversos 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. Esses sintomas desapareceram, sem sequelas, após a descontinuação do medicamento.

O padrão previsto de acontecimentos ou sintomas após superdosagem intencional ou acidental com Xadago® deverá ser o relacionado





com ao 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 **Xadago**[®] ou qualquer tratamento específico para a superdosagem de safinamida. Se ocorrer superdosagem importante, o tratamento com **Xadago**[®] 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: 1.0084.9956

Responsável Técnica: Juliana Paes Oliveira – CRF-SP 56.769

Produzido por:

CATALENT Germany Schorndorf GmbH

Steinbeisstrasse, 1 Und 2 - Schorndorf – Alemanha

ou

ZAMBON S.p.A.

Via dela Chimica 9 – Vicenza – Itália

Importado e Registrado por:

ZAMBON Laboratórios Farmacêuticos Ltda.

Av. das Nações Unidas, 14.401 – Torre Jequitibá – 9º andar

Vila Gertrudes - São Paulo, SP – CEP: 04794-000

CNPJ: 61.100.004/0001-36

® Marca Registrada

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC): 0800-0177011

www.zambon.com.br



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 10/12/2025.

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.

BPSXADCOMV10

Histórico de Alteração da Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da Petição/Notificação que altera bula				Dados das Alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº de Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº de Expediente	Assunto	Data de Aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
25/02/2021	0757057/21-1	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Não se aplica por se tratar da versão inicial	VPS1	50 mg com 14 50 mg com 30 100 mg com 30
26/02/2021	0772135/21-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Itens 5, 6 e 9	VPS2	50 mg com 14 50 mg com 30 100 mg com 30
28/04/2022	2623883/22-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/02/2021	0753516/21-3	11023 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de fabricação de medicamento de liberação convencional	-	Dizeres Legais	VPS3	50 mg com 14 50 mg com 30 100 mg com 30
05/05/2022	2679046/22-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/11/2021	4655648/21-0	7148 – Medicamentos E Insumos Farmacêuticos - (Alteração na AFE) de indústria do produto - Endereço da sede	03/03/2022	Dizeres Legais	VPS4	50 mg com 14 50 mg com 30 100 mg com 30
19/10/2022	4838570/22-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Dizeres Legais	VPS5	50 mg com 14 50 mg com 30 100 mg com 30
21/12/2023	1457544/23-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/09/2023	0981579/23-0	AFE - Alteração - Medicamentos E/Ou Insumos Farmacêuticos - Endereço Matriz	12/12/2023	Dizeres Legais	VPS6	50 mg com 14 50 mg com 30 100 mg com 30
10/12/2024	1686073/24-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/11/2024	1616752/24-6	10528 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de descontinuação temporária de fabricação ou importação	NA	Apresentações	VPS7	50 mg com 14
28/11/2025	1543352/25-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Itens 4, 5 e correções textuais.	VPS8	50 mg com 30 100 mg com 30
10/12/2025	Expediente gerado após submissão	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Dizeres Legais	VPS9	50 mg com 30 100 mg com 30
01/07/2026	Expediente gerado após submissão	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/07/2026	0649214/26-9	10542 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de reativação de fabricação ou importação	NA	Apresentações	VPS10	50 mg com 14