

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. IME LIJEKA

Firssamo 50 mg film tablete  
Firssamo 100 mg film tablete  
INN: safinamid

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

#### Firssamo 50 mg film tablete

Jedna film tableta sadrži safinamid mesilat u količini koja odgovara 50 mg safinamida.

#### Firssamo 100 mg film tablete

Jedna film tableta sadrži safinamid mesilat u količini koja odgovara 100 mg safinamida.

Za listu svih pomoćnih supstanci, vidjeti odjeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

#### Firssamo 50 mg film tablete

Film tableta okruglog oblika, narandžaste boje (prečnika oko 7 mm) sa metalik odsjajem, sa utisnutom oznakom „MS“ na jednoj strani i „18“ na drugoj strani.

#### Firssamo 100 mg film tablete

Film tableta okruglog oblika, narandžaste boje sa metalik odsjajem (prečnika oko 9 mm), sa utisnutom oznakom „MS“ na jednoj strani i „19“ na drugoj strani.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Firssamo je indikovano za liječenje odraslih pacijenata sa idiopatskom Parkinsonovom bolešću (PB) kao dodatna terapija stabilnoj dozi levodope (L-dopa) koja se primjenjuje sama ili u kombinaciji sa drugim lijekovima za Parkinsonovu bolest kod pacijenata u srednjem do kasnom stadijumu sa fluktuacijama.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Liječenje safinamidom je potrebno započeti sa 50 mg dnevno. Ta dnevna doza se može povećati na 100 mg/dan na osnovu individualne kliničke potrebe.

Ako se doza propusti, sledeću dozu je potrebno uzeti u uobičajeno vrijeme sledećeg dana.

##### *Stariji pacijenti*

Nije potrebna promjena doze kod starijih pacijenata.

Iskustvo primjene safinamida kod pacijenata starijih od 75 godina je ograničeno.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Primjena safinamida kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre je kontraindikovana (vidjeti odjeljak 4.3). Kod pacijenata sa blagim oštećenjem jetre nije potrebno prilagođavanje doze. Niža doza od 50 mg/dan se preporučuje za pacijente sa umjerenim oštećenjem jetre. U slučaju da pacijenti uznapreduju od umjerenog do teškog oštećenja jetre, primjenu safinamida je potrebno prekinuti (vidjeti odjeljak 4.4).

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nije potrebna promjena doze kod pacijenata sa oštećenjem bubrega.

#### *Pedijatrijska populacija*

Bezbjednost i efikasnost safinamida kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu još ustanovljeni. Nema podataka o primjeni kod dece.

#### Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Safinamid je potrebno uzeti sa vodom.

Safinamid se može uzeti sa hranom ili bez nje.

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odjeljku 6.1. Istovremeno liječenje sa drugim inhibitorima monoamino oksidaze (MAO) (vidjeti odjeljke 4.4 i 4.5). Istovremeno liječenje petidinom (vidjeti odjeljke 4.4 i 4.5).

Primjena kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre (vidjeti odjeljak 4.2).

Primjena kod pacijenata sa albinizmom, degeneracijom retine, uveitisom, naslednom retinopatijom ili teškom progresivnom dijabetičkom retinopatijom (vidjeti odjeljke 4.4 i 5.3).

### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka**

#### Opšta upozorenja

Generalno, safinamid se može primjenjivati sa selektivnim inhibitorima ponovnog preuzimanja serotonina (engl. *selective serotonin re-uptake inhibitors*, SSRI) u najnižoj efikasnoj dozi, uz oprez na serotoninergičke simptome. Posebno je potrebno izbjegavati istovremenu primjenu safinamida i fluksetina ili fluvoksamina, a ako je istovremeno liječenje neophodno te lijekove je potrebno koristiti u niskim dozama (vidjeti odjeljak 4.5). Pre uvođenja terapije safinamidom potrebno je uzeti u obzir period bez lijeka (*washout* period), koji odgovara periodu od 5 poluvremena eliminacije prethodno primjenjenog SSRI.

Mora proći najmanje 7 dana između prestanka terapije safinamidom i početka liječenja MAO inhibitorima ili petidinom (vidjeti odjeljke 4.3 i 4.5).

Kada se safinamid primjenjuje istovremeno sa lijekovima koji su supstrati BCRP, pogledajte Sažetak karakteristika lijeka za taj određeni lijek.

#### Oštećenje funkcije jetre

Potreban je oprez prilikom početka liječenja safinamidom kod pacijenata sa umjerenim oštećenjem jetre. U slučaju da pacijenti uznapreduju od umjerenog do teškog oštećenja jetre, liječenje safinamidom je potrebno prekinuti (vidjeti odjeljke 4.2, 4.3 i 5.2).

#### Moguća degeneracija retine kod pacijenata sa prethodnom anamnezom bolesti retine

Safinamid ne treba primjenjivati kod pacijenata sa anamnezom oftalmološke bolesti koja bi kod njih povećala rizik od mogućih efekata na retinu (npr. porodična anamneza nasledne bolesti retine ili anamneza uveitisa), vidjeti odjeljke 4.3 i 5.3.

#### Poremećaji kontrole impulsa

Poremećaji kontrole impulsa mogu se javiti kod pacijenata liječenih agonistima dopamina i/ili dopaminergičkim lijekovima. Neki izveštaji o poremećajima kontrole impulsa su primećeni i kod primjene drugih MAO inhibitora. Liječenje safinamidom nije povezano sa porastom pojave poremećaja kontrole impulsa.

Potrebno je da pacijenti i negovatelji budu upoznati sa biheviornalnim simptomima poremećaja kontrole impulsa koji su uočeni kod pacijenata liječenih MAO inhibitorima, uključujući slućajevu kompulziju, opsesivnih misli, patološkog kockanja, povećanog libida, hiperseksualnosti, impulsivnog ponašanja i kompulsivnog trošenja novca ili kupovine.

#### Dopaminergićka neželjena dejstva

Safinamid primjenjen kao dodatna terapija uz levodopu moće pojaćati neželjena dejstva levodope, a već postojeća diskinezija se moće pogoršati, zahtijevajući smanjenje doze levodope. Taj efekat nije uoćen kada je safinamid primjenjen kao dodatna terapija uz agoniste dopamina kod pacijenata u ranom stadijumu PB.

### **4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija**

#### *In vivo* i *in vitro* farmakodinamske interakcije lijekova

##### *MAO inhibitori i petidin*

Safinamid se ne sme primjenjivati zajedno sa drugim MAO inhibitorima (uključujući moklobemid), jer moće postojati rizik od neselektivne MAO inhibicije koja moće dovesti do hipertenzivne krize (vidjeti odjeljak 4.3).

Prijavljene su ozbiljne neželjene reakcije pri istovremenoj primjeni petidina i MAO inhibitora. S obzirom da to moće biti klasni efekat, istovremena primjena safinamida i petidina je kontraindikovana (vidjeti odjeljak 4.3).

Postoje izveštaji o interakcijama lijekova prilikom istovremene primjene MAO inhibitora i simpatomimetićkih lijekova. S obzirom na MAO inhibitornu aktivnost safinamida, istovremena primjena safinamida i simpatomimetika, kao što su oni sadržani u nazalnim i oralnim dekongestivima ili lijekovima za prehladu koji sadrće efedrin ili pseudoefedrin, zahtijeva oprez (vidjeti odjeljak 4.4).

##### *Dekstrometorfan*

Postoje izveštaji o interakcijama lijekova prilikom istovremene primjene dekstrometorfana i neselektivnih MAO inhibitora. S obzirom na MAO inhibitornu aktivnost safinamida, istovremena primjena safinamida i dekstrometorfana se ne preporućuje, a ako je istovremeno lijećenje neophodno, potrebno ga je primjenjivati uz oprez (vidjeti odjeljak 4.4).

##### *Antidepresivi*

Potrebno je izbegavati istovremenu primjenu safinamida i fluoksetina ili fluvoksamina (vidjeti odjeljak 4.4). Ova mera opreza se bazira na pojavi ozbiljnih neželjenih reakcija (npr. serotoninskog sindroma), koji se, iako rijetko, javlja kada se SSRI lijekovi i dekstrometorfan primjenjuju zajedno sa MAO inhibitorima. Ako je neophodna, istovremena primjena tih lijekova mora biti u najnižoj efektivnoj dozi. Pre uvođenja terapije safinamidom potrebno je uzeti u obzir period bez lijeka (*washout* period), koji odgovara trajanju 5 poluvremena eliminacije prethodno primijenjenog SSRI.

Pri istovremenoj primjeni selektivnih inhibitora ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI), inhibitora ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina (engl. *serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI), tricikličnih/tetracikličnih antidepresiva i MAO inhibitora (vidjeti odjeljak 4.4) prijavljene su ozbiljne neželjene reakcije. S obzirom na selektivnu i reverzibilnu MAO-B inhibitornu aktivnost safinamida, antidepresivi se mogu primjeniti, ali u najnižoj potrebnoj dozi.

#### *In vivo* i *in vitro* farmakokinetićke interakcije lijekova

Safinamid moće prolazno inhibirati BCRP *in vitro*. U ispitivanjima interakcije meću lijekovima kod ljudi, uoćena je slaba interakcija sa rosuvastatinom (PIK povećan izmeću 1,25 i 2,00 puta), ali nije utvrđena znaćajna interakcija sa diklofenakom.

Preporućuje se praćenje pacijenata kada se safinamid uzima sa lijekovima koji su supstrati BCRP (npr. rosuvastatin, pitavastatin, pravastatin, ciprofloksacin, metotreksat, topotekan, diklofenak ili gliburid) i pogledati njihove Sažetke karakteristika lijeka kako bi se utvrđilo da li je potrebno prilagođavanje doze.

Safinamid se gotovo isključivo eliminiše putem metabolizma, najvećim dijelom amidazama visokog kapaciteta koje još nisu okarakterisane. Safinamid se eliminiše uglavnom urinom. U ljudskim mikrozomima jetre (engl. *human liver microsomes*, HLM), čini se da je korak N-dealkilacije kataliziran pomoću CYP3A4, jer je klirens safinamida u HLM inhibiran ketokonazolom za 90 %.

Safinamid inhibira OCT1 *in vitro* pri klinički relevantnim koncentracijama u portalnoj veni. Zato je potreban oprez kada se safinamid uzima istovremeno sa lijekovima koji su supstrati OCT1 i imaju  $T_{max}$  sličan safinamidu (2 sata) (npr. metformin, aciklovir, ganciklovir) budući da se posledično može povećati izloženost tim supstratima.

Metabolit NW-1153 je supstrat za OAT3 u klinički relevantnim koncentracijama.

Lijekovi koji su inhibitori OAT3 kada se daju istovremeno sa safinamidom mogu smanjiti klirens NW-1153 i tako mogu povećati njegovu sistemsku izloženost. Sistemska izloženost NW-1153 je niska (1/10 ishodišnog safinamida). Taj mogući rast najverovatnije nije od kliničke važnosti, jer NW-1153, prvi produkt u metaboličkom putu, dalje se transformiše u sekundarne i tercijarne metabolite.

#### Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija su sprovedena samo kod odraslih.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Žene u reproduktivnom periodu

Safinamid ne treba davati ženama u reproduktivnom periodu sem ako ne koriste odgovarajuću kontracepciju.

##### Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni safinamida kod trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti odjeljak 5.3). Primjena lijeka Firssamo se ne preporučuje tokom trudnoće, kao ni kod žena u reproduktivnom periodu koje ne koriste kontracepciju.

##### Dojenje

Dostupni farmakodinamski/toksikološki podaci na životinjama su pokazali izlučivanje safinamida u mlijeko (za pojedinosti vidjeti odjeljak 5.3).

Rizik za dojenje se ne može isključiti. Lijek Firssamo ne treba davati tokom dojenja.

##### Plodnost

Ispitivanja na životinjama ukazuju da je liječenje safinamidom povezano sa neželjenim reakcijama koje se odnose na reproduktivnu sposobnost ženki pacova i kvalitet sperme. Nema uticaja na plodnost mužjaka pacova (vidjeti odjeljak 5.3).

#### **4.7. Uticaj lijeka na sposobnost prilikom upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Tokom liječenja safinamidom može doći do pojave somnolencije i vrtoglavice. Zato je potrebno upozoriti pacijente na oprez pri upravljanju opasnim mašinama, uključujući motorna vozila, sve dok nisu razumno sigurni da safinamid ne utiče štetno na njih.

#### **4.8. Neželjena dejstva**

##### Sažetak bezbjednosnog profila

Diskinezija je bila najčešća neželjena reakcija prijavljena kod pacijenata liječenih safinamidom kada se koristio sa L-dopom samom ili u kombinaciji sa drugim lijekovima za PB.

Poznato je da se ozbiljne neželjene reakcije pojavljuju pri istovremenoj primjeni sa SSRI, SNRI, tricikličnim/tetracikličnim antidepresivima i MAO inhibitorima, kao što su hipertenzivna kriza (visok krvni pritisak, kolaps), neuroleptički maligni sindrom (konfuzija, znojenje, rigidnost mišića, hipertermija, povećanje CPK), serotoninški sindrom (konfuzija, hipertenzija, rigidnost mišića, halucinacije) i hipotenzija. U vezi sa MAO-inhibitorima bilo je izveštaja o interakciji između lijekova prilikom istovremene primjene simpatomimetičkih lijekova.

Poremećaji kontrole impulsa, patološko kockanje, povećan libido, hiperseksualnost, kompulzivno trošenje ili kupovanje, prejedanje i kompulzivno jedenje mogu se javiti kod pacijenata liječenih agonistima dopamina i/ili drugim dopaminergičkim lijekovima.

### Tabelarni popis neželjenih reakcija

Tabelarni prikaz u nastavku uključuje sve neželjene reakcije u kliničkim ispitivanjima gdje su neželjene reakcije smatrane povezanim.

Neželjene reakcije su rangirane prema učestalosti korištenjem sljedećih konvencija: veoma često ( $\geq 1/10$ ) često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija sistema organa	Veoma često	Često	Manje često	Rijetko
Infekcije i infestacije			Infekcija urinarnog sistema	Bronhopneumonija, furunkul, nazofaringitis, pioderma, rinitis, infekcija zuba, virusna infekcija
Neoplazme - benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)			Karcinom bazalnih ćelija	Akrohordon, melanocitni nevus, seboroična keratoza, papilom na koži
Poremećaji krvi i limfnog sistema			Anemija, leukopenija, poremećaj crvenih krvnih ćelija	Eozinofilija, limfopenija
Poremećaji metabolizma i ishrane			Smanjen apetit, hipertrigliceridemija, povećan apetit, hiperholesterolemija, hiperglikemija	Kaheksija, hiperkalemija
Psihijatrijski poremećaji		Nesanica	Halucinacije, depresija, poremećeni snovi, anksioznost, konfuzno stanje, afektivna labilnost, pojačan libido, psihotični poremećaj, nemir, poremećaj spavanja	Kompulzije, delirijum, dezorijentacija, iluzije, impulsivno ponašanje, gubitak libida, opsesivne misli, paranoja, preuranjena ejakulacija, napadi spavanja, društvene fobije, suicidalne ideje

Poremećaji nervnog sistema		Diskinezija, somnolencija, vrtoglavica, glavobolja, Parkinsonova bolest	Parestezija, poremećaj ravnoteže, hipostezijska, distonija, nelagodnost u glavi, dizarija, sinkopa, kognitivni poremećaj	Poremećena koordinacija, smetnja pažnje, disgeuzija, hiporefleksija, radikularna bol, sindrom nemirnih nogu, sedacija
Poremećaji oka		Katarakta	Zamagljen vid, skotom, diplopija, fotofobija, poremećaj retine, konjuktivitis, glaukom	Ambliopija, hromatopsija, dijabetička retinopatija, eritropsija, krvarenje u oku, bol u oku, edem kapka, hipermetropija, keratitis, pojačano suženje, noćno slepilo, edem papile, prezbiopija, strabizam
Poremećaji uha i labirinta			Vertigo	
Kardiološki poremećaji			Palpitacije, sinusna aritmija, tahikardija, bradikardija,	Infarkt miokarda
Vaskularni poremećaji		Ortostatska hipotenzija	Hipertenzija, hipotenzija, varikozne vene	Spazam arterija, arterioskleroza, hipertenzivna kriza
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji			Kašalj, dispneja, rinoreja	Bronhospazam, disfonija, orofaringealni bol, orofaringealni spazam
Gastrointestinalni poremećaji		Mučnina	Konstipacija, dispepsija, povraćanje, suva usta, proliv, bol u abdomenu, gastritis, flatulencija, distenzija abdomena, hipersekrecija pljuvačke, bolest gastroezofagealnog refluksa, aftozni stomatitis	Peptički ulkus, podizanje želuca, krvarenje u gornjem dijelu gastrointestinalnog sistema
Hepatobilijarni poremećaji				Hiperbilirubinemija

Poremećaji kože i potkožnog tkiva			Hiperhidroza, generalizovani svrab, reakcija fotoosjetljivosti, eritem	Alopecija, plikovi, kontaktni dermatitis, dermatitoza, ekhimoza, lihenoidna keratoza, noćno znojenje, bolna koža, poremećaj pigmentacije, psorijaza, seboroični dermatitis
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva			Bol u leđima, artralgiya, spazam mišića, rigidnost mišića, bol u ekstremitetima, slabost mišićima, osjećaj težine	Ankilozirajući spondilitis, bol na boku, oticanje zglobova, mišićno-koštani bol, umijalgija, bol u vratu, osteoartritis, sinovijalna cista
Poremećaji bubrega i urinarnog			Noćno mokrenje, dizurija	Hitno mokrenje, poliurija, piurija, otežan početak mokrenja
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki			Eretilna disfunkcija	Benigna hiperplazija prostate, poremećaj dojke, bol u dojci
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primjene			Umor, astenija, poremećaj hoda, periferni edem, bol, osjećaj vrućine	Smanjeni efekat lijeka, Intolerancija na lijek, osjećaj hladnoće, malaksalost, pireksija, kseroza

Ispitivanja			Smanjena tjelesna težina, povećana tjelesna težina, povišena kreatin fosfokinaza u krvi, povišeni trigliceridi u krvi, povišena glukoza u krvi, povišena urea u krvi, povišena alkalna fosfataza u krvi, povišen bikarbonat u krvi, povišen kreatinin u krvi, produžen QT elijekardiograma, abnormalni nalaz analize funkcije jetre, abnormalni nalaz analize urina, povišeni krvni pritisak, sniženi krvni pritisak, abnormalni nalaz postupaka očne dijagnostike	Snižen kalcijum u krvi, snižen kalijum u krvi, snižen holesterol u krvi, povišena tjelesna temperatura, srčani šum, abnormalni nalaz testa opterećenja srca, snižen hematokrit, snižen hemoglobin, snižen međunarodni normalizovani odnos, smanjen broj limfocita, smanjen broj trombocita, povišen lipoprotein veoma niske gustine
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije		Pad	Fraktura stopala	Kontuzija, masna embolija, povreda glave, povreda usta, povreda kostiju
Socijalne okolnosti				Kockanje

#### Opis odabranih neželjenih reakcija

Diskinezija se javila rano u liječenju, procijenjena je kao „teška“, dovela je do prekida liječenja kod veoma malog broja pacijenata (oko 1,5 %) i nije zahtijevala smanjenje doze ni kod jednog pacijenta.

#### Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjednosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH.

Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se može naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba).

Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

#### 4.9. Predoziranje

Kod jednog pacijenta za kojeg se sumnja da je konzumirao više od propisane dnevne doze od 100 mg u trajanju od jednog mjeseca, prijavljeni su simptomi konfuzije, pospanosti, zaboravnosti i proširenih zenica. Ti simptomi su se prekidom lijeka povukli bez posledica.

Očekivani sled događaja ili simptoma nakon namernog ili slučajnog predoziranja safinamidom bio bi povezan sa njegovim farmakodinamskim profilom: MAO-B inhibicija sa inhibicijom zavisnom od aktivnosti Na<sup>+</sup> kanala. Simptomi preterane MAO-B inhibicije (povećanje nivoa dopamina) mogu uključivati hipertenziju, posturalnu hipotenziju, halucinacije, agitaciju, mučninu, povraćanje i diskineziju.

Nema poznatog antidota za safinamid ili specifičnog liječenja za predoziranje safinamidom. Ako se dogodi značajno predoziranje, liječenje safinamidom treba prekinuti i potrebno je primjeniti suportivno liječenje kako je klinički indikovano.

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** Antiparkinsonici, inhibitori monoaminooksidaze B  
**ATC šifra:** N04BD03

#### Mehanizam djelovanja

Safinamid djeluje i dopaminergičkim i nedopaminergičkim mehanizmima djelovanja. Safinamid je visoko selektivni i reverzibilni MAO-B inhibitor koji uzrokuje porast u ekstracelularnim koncentracijama dopamina u striatumu. Safinamid je povezan sa inhibicijom koja zavisi od stanja voltažno zavisnih natrijumskih (Na<sup>+</sup>) kanala i modulaciji stimulisanog oslobađanja glutamata. Nije ustanovljeno u kojoj mjeri nedopaminergički efekti doprinose ukupnom efektu.

#### Farmakodinamski efekti

Modeli populacione farmakokinetike, razvijeni na osnovu ispitivanja kod pacijenata sa Parkinsonovom bolešću ukazuju da farmakokinetički i farmakodinamski efekti safinamida ne zavise od starosne dobi, pola, težine, funkcije bubrega i izloženosti levodopi, što ukazuje da neće biti potrebno prilagođavanje doze na osnovu tih varijabli.

Objedinjene analize podataka o neželjenim događajima iz placebom kontrolisanih ispitivanja pacijenata sa Parkinsonovom bolešću ukazuju na to da istovremena primjena safinamida zajedno sa širokom kategorijom uobičajeno primjenjivanih lijekova u populaciji tih pacijenata (antihipertenzivi, beta blokatori, lijekovi za snižavanje holesterola, nesteroidni antiinflamatorni lijekovi, inhibitori protonske pumpe, antidepresivi itd.) nije povezana sa povećanim rizikom od neželjenih događaja. Ispitivanja nisu stratifikovana za prateće lijekove i nisu sprovedena randomizovana ispitivanja interakcija za te lijekove.

#### Klinička efikasnost

##### *Ispitivanja na PB pacijentima u srednjem do kasnom stadijumu*

Efikasnost saflumida kao dodatka liječenju u srednjem do kasnom stadijumu PB pacijenata sa fluktuacijama motorike, koji trenutno primaju L-dopu samu ili u kombinaciji sa drugim PB lijekovima, procijenjena je u dva dvostruko slepa, placebom kontrolisana ispitivanja: Ispitivanje SETTLE (Ispitivanje 27919; 50 - 100 mg/dan; 24 nedelje) i Ispitivanje 016/018 (50 i 100 mg/dan; dvostruko slepo, placebom kontrolisano ispitivanje u trajanju od 2 godine).

Parametar primarne efikasnosti bio je promjena od početne vrijednosti do ishoda u „ON periodu bez problematične diskinezije“.

Parametar sekundarne efikasnosti uključivao je OFF period, dijelove II i III ujedinjene skale za procjenu Parkinsonove bolesti (engl. *Unified Parkinson's Disease Rating Scale - sections II and III*) i skalu Opšteg kliničkog utiska promjene (engl. *Clinical Global Impression of Change, CGI-C*).

Oba ispitivanja, i SETTLE i 016/018, pokazala su značajnu superiornost safinamida u poređenju sa placebom, u ciljanim dozama od 50 i 100 mg/dan za primarnu i odabranu sekundarnu varijablu efikasnosti, kako je sažeto u tabeli u nastavku. Efekat ON perioda održavan je na kraju perioda dvostruko slepog liječenja u trajanju od 24 mjeseca za obje doze safinamida u poređenju sa placebom.

Ispitivanje	016 (24 nedelje)			016/018 (2 godine)			27919 (SETTLE) (24 nedelje)	
Doza (mg/dan) (a)	placebo	safinamid		placebo	safinamid		placebo	safinamid
		50	100		50	100		
Randomizovano	222	223	224	222	223	224	275	274
Starost (godine)(b)	59,4 (9,5)	60,1 (9,7)	60,1 (9,2)	59,4 (9,5)	60,1 (9,7)	60,1 (9,2)	62,1 (9,0)	61,7 (9,0)
Trajanje (godine)(b)	PB8,4 (3,8)	7,9 (3,9)	8,2 (3,8)	8,4 (3,8)	7,9 (3,9)	8,2 (3,8)	9,0 (4,9)	8,9 (4,4)
<b>ON period bez problematične diskinezije (sati) (c)</b>								
Početa vrijednost (b)	9,3 (2,2)	9,4 (2,2)	9,6 (2,5)	9,3 (2,2)	9,4 (2,2)	9,6 (2,5)	9,1 (2,5)	9,3 (2,4)
Promjena LSM (SE)	0,5 (0,2)	1,0 (0,2)	1,2 (0,2)	0,8 (0,2)	1,4 (0,2)	1,5 (0,2)	0,6 (0,1)	1,4 (0,1)
LS razl. naspram placebo		0,5	0,7		0,6	0,7		0,9
95 % CI		[0,1, 0,91]	[0,3, 1,01]		[0,1, 1,01]	[0,2, 1,11]		[0,6, 1,21]
p-vrijednost		0,0054	0,0002		0,0110	0,0028		<0,0001
<b>OFF period (sati) (c)</b>								
Početa vrijednost (b)	5,3 (2,1)	5,2 (2,0)	5,2 (2,2)	5,3 (2,1)	5,2 (2,2)	5,2 (2,1)	5,4 (2,0)	5,3 (2,0)
Promjena LSM (SE)	-0,8 (0,20)	-1,4 (0,20)	1,5 (0,20)	1,0 (0,20)	1,5 (0,19)	1,6 (0,19)	-0,5 (0,10)	-1,5 (0,10)
LS razl. naspram placebo		-0,6	-0,7		-0,5	-0,6		-1,0
95 % CI		[-0,9, -0,31]	[-1,0, -0,41]		[-0,8, -0,21]	[-0,9, -0,31]		[-1,3, -0,71]
p-vrijednost		0,0002	<0,0001		0,0028	0,0003		<0,0001
<b>UPDRS III (c)</b>								
Početa vrijednost (b)	28,6 (12,0)	27,3 (12,8)	28,4 (13,5)	28,6 (12,2)	27,3 (12,8)	28,4 (13,5)	23,0 (12,8)	22,3 (11,8)
Promjena LSM (SE)	-4,5 (0,83)	6,1 (0,82)	6,8 (0,82)	4,4 (0,85)	5,6 (0,84)	6,5 (0,84)	-2,6 (0,34)	-3,5 (0,34)
LS razl. naspram placebo		-1,6	-2,3		-1,2	-2,1		-0,9
95 % CI		[-3,0, -0,21]	[-3,7, -0,91]		[-2,6, 0,21]	[-3,5, -0,61]		[-1,8, 0,01]
p-vrijednost		0,0207	0,0010		0,0939	0,0047		0,0514
<b>UPDRS II (c)</b>								
Početa vrijednost (b)	12,2 (5,9)	11,8 (5,7)	12,1 (5,9)	12,2 (5,9)	11,8 (5,7)	12,1 (5,9)	10,4 (6,3)	10,0 (5,6)
Promjena LSM (SE)	1,2 (0,4)	1,9 (0,4)	2,3 (0,4)	-1,4 (0,3)	2,0 (0,3)	2,5 (0,3)	-0,8 (0,2)	-1,2 (0,2)

LS razl. naspram placebo		-0,7	-1,1		-0,6	-1,1		-0,4
95 % CI		[-1,3, -0,0]	[-1,7, -0,5]		[-1,3, 0,0]	[-1,8, -0,4]		[-0,9, 0,0]
p-vrijednost		0,0367	0,0007		0,0676	0,0010		0,0564
<b>Analiza ispitanika sa odgovorom (post-hoc)</b>	<b>(e) n (%)</b>							
Produženje ON perioda ≥ 60 minuta	93 (43,9)	119 (54,8)	121 (56,0)	100 (47,2)	125 (57,6)	117 (54,2)	116 (42,5)	152 (56,3)
p-vrijednost		0,0233	0,0122		0,0308	0,1481		0,0013
≥ 60 minuta produženje ON perioda i skraćivanje OFF perioda i ≥30 % poboljšanja UPDRS III	32 (15,1)	52 (24,0)	52 (24,0)	52 (24,0)	43 (19,8)	42 (19,4)	24 (8,8)	49 (18,1)
p-vrijednost		0,0216	0,0061		0,0671	0,0827		0,0017
CGI-C: pacijenti koji su se mnogo/veoma mnogo poboljšali	42 (19,8)	72 (33,2)	78 (36,1)	46 (21,7)	62 (28,6)	64 (29,6)	26 (9,5)	66 (24,4)
p-vrijednost(f)		0,0017	0,0002		0,0962	0,0575		<0,0001

(a) Dnevna ciljane doza, (b) Srednja vrijednost (SD), (c) analiza populacije (mITT, engl. *modified intention-to-treat*); MMRM model (engl. *mixed effects model repeated measures*) za promjenu od početne vrijednosti do ishoda uključuje liječenje, regiju i posjetu kao fiksne efekte, a početnu vrijednost kao kovarijatu; (d) ciljane doza od 100 mg/dan; (e) analiza populacije (mITT); podaci su predstavljeni kao broj (procenat) pacijenata u svakoj grupi koji ispunjavaju definiciju ispitanika sa odgovorom; (f) hi-kvadrat test odnosa izgleda liječenih grupa u poređenju sa placebo primjenom modela logističke regresije sa fiksnim efektima liječenja i zemljom. SE (engl. *Standard Error*) standardna greška, SD (engl. *Standard Deviation*) standardna devijacija, LSM (engl. *Least Square Mean*) srednja vrijednost procijenjena metodom najmanjih kvadrata, LS razl. razlika najmanjeg kvadrata naspram placebo

mITT populacija: Ispitivanje 016/018 - placebo (n = 212), safinamid 50 mg/dan (n = 217) i 100 mg/dan (n = 216) i SETTLE - placebo (n = 270), safinamid 50 - 100 mg/dan (n = 273).

#### Pedijatrijska populacija

Farmakodinamski efekti safinamida nisu procijenjeni kod dece i adolescenata.

### 5.2. Farmakokinetički podaci

#### Resorpcija

Apsorpcija safinamida je brza nakon jednog i više peroralnih doziranja, dostižući T<sub>max</sub> u rasponu vrijeme od 1,8 - 2,8 h nakon doziranja natašte. Apsolutna bioraspoloživost je visoka (95%), što pokazuje da se safinamid gotovo u potpunosti resorbuje nakon peroralne primjene i metabolizam prvog prolaza je zanemarljiv. Visoka resorpcija klasifikuje safinamid kao visoko propusnu supstancu.

#### Distribucija

Volumen distribucije ( $V_{ss}$ ) je oko 165 L, što je 2,5 puta volumen tela i ukazuje na opsežnu ekstravaskularnu distribuciju safinamida. Ukupan klirens određen je u vrijednosti od 4,6 L/h što klasifikuje safinamid kao supstancu niskog klirensa. Vezivanje safinamida za proteine plazme je 88 - 90 %.

#### Biotransformacija

Kod ljudi, safinamid se gotovo isključivo eliminiše metabolizmom (ekskrecija nepromijenjenog safinamida urinom bila je <10%) posredovanim prvenstveno amidazama visokog kapaciteta, koje još uvek nisu okarakterisane. *In vitro* eksperimenti pokazuju da je inhibicija amidaza u humanim hepatocitima dovela do potpunog potiskivanja stvaranja NW-1153. Amidaza prisutna u krvi, plazmi, serumu, simuliranoj želudačnoj tečnosti i simuliranoj crevnoj tečnosti, kao i ljudske karboksilesteraze hCE-1 i hCE-2 nisu odgovorne za biotransformaciju safinamida u NW-1153. Amidaza FAAH mogla je da katalizuje stvaranje NW-1153 samo u niskim stopama. Stoga, druge amidaze su verovatno uključene u pretvaranje u NW-1153. Metabolizam safinamida ne zavisi od enzima citohroma P450 (CYP).

Rasvetljavanje strukture metabolita otkrilo je tri metabolička puta safinamida. Glavni put uključuje hidrolitičku oksidaciju amidne grupe što vodi prema primarnom metabolitu „safinamidnoj kiselini“ (NW-1153). Drugi put uključuje oksidativno cijepanje etarske veze stvarajući „0-debenzilovani safinamid“ (NW-1199). Konačno „V-dealkilovana kiselina“ (NW-1689) stvara se oksidativnim cijepanjem aminske veze ili safinamida (manje) ili primarnog metabolita safinamidne kiseline (NW-1153) (znatno). „V-dealkilovana kiselina“ (NW-1689) podliježe konjugaciji sa glukuronskom kiselinom dajući svoj acil glukuronid. Nijedan od tih metabolita nije farmakološki aktivan.

Izgleda da safinamid značajno ne indukuje i ne inhibira enzime u klinički relevantnim sistemskim koncentracijama. *In vitro* ispitivanja metabolizma pokazala su da ne postoji značajna indukcija ili inhibicija citohroma P450, CYP2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A3/5 u koncentracijama koje su relevantne ( $C_{max}$  slobodnog safinamida 0,4 pM kod 100 mg/dan) kod ljudi. Namjenska ispitivanja interakcija između lijekova sprovedena sa ketokonazolom, L-dopom i supstratima CYP1A2 i CYP3A4 (kofein i midazolam), nisu otkrila nikakve klinički značajne efekte na farmakokinetiku safinamida ili L-dope, kofeina i midazolama.

Ispitivanje masene bilance pokazalo je da  $PIK_{0-24h}$  nepromijenjenog  $^{14}C$ -safinamida u plazmi čini oko 30%  $PIK_{0-24h}$  ukupne radioaktivnosti, ukazujući na opsežan metabolizam.

#### Transporteri

Preliminarna *in vitro* ispitivanja pokazala su da safinamid nije supstrat za transportere P-gp, BCRP, OAT1B1, OAT1B3, OATP1A2 ili OAT2P1. Metabolit NW-1153 nije supstrat za OCT2 ili OAT1, ali je supstrat za OAT3. Ta interakcija ima potencijal smanjivanja klirensa NW-1153 i povećanja njegove izloženosti. Međutim, sistemska izloženost NW-1153 je niska (1/10 ishodišnog safinamida), a kako se metaboliše u sekundarne i tercijarne metabolite, malo je verovatno da će biti od kliničke važnosti. Safinamid prolazno inhibira BCRP u tankom crevu (vidjeti odjeljak 4.5). Pri koncentracijama od 50  $\mu$ M, safinamid je inhibirao OATP1A2 i OATP2P1. Relevantne koncentracije safinamida u plazmi su znatno manje, zato su klinički relevantne interakcije sa istovremeno primjenjivanim supstratima tih transportera malo verovatne. NW-1153 nije inhibitor OCT2, MATE1 ili MATE2-K do koncentracije od 5  $\mu$ M.

#### Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika safinamida je linearna nakon jedne i ponovljenih doza. Nije uočena vremenska zavisnost.

#### Eliminacija

Safinamid prolazi gotovo potpunu metaboličku transformaciju (<10% primijenjene doze pronađeno je nepromijenjeno u urinu). Radioaktivnost povezana sa supstancom se velikim dijelom izlučuje urinom (76%), a samo u manjoj meri fecesom (1,5%) nakon 192 sata. Terminalno poluvrijeme eliminacije ukupne radioaktivnosti bilo je otprilike 80 sati.

Poluvrijeme eliminacije safinamida je 20 - 30 sati. Stanje dinamičke ravnoteže postignuto je u roku od jedne nedelje.

#### Oštećenje funkcije jetre

Izloženost safinamidu pacijenata sa blagom bolešću jetre neznatno se povećala (30% u PIK-u), dok je kod pacijenata sa umjerenim oštećenjem jetre izloženost povećana za oko 80% (vidjeti odjeljak 4.2).

#### Oštećenje funkcije bubrega

Umjerenom ili teško oštećenje bubrega nije promijenilo izloženost safinamidu u poređenju sa zdravim ispitanicima (vidjeti odjeljak 4.2).

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbjednosti lijeka**

Degeneracija retine je uočena kod glodara nakon ponovljenih doziranja safinamida što je rezultiralo sistemskom izloženosti ispod očekivane sistemske izloženosti kod pacijenata koji su primili maksimalnu terapijsku dozu. Degeneracija retine nije uočena kod majmuna uprkos većoj sistemskoj izloženosti nego kod glodara ili kod pacijenata na maksimalnoj humanoj dozi.

Dugoročna ispitivanja na životinjama pokazala su konvulzije (pri kliničkoj izloženosti 1,6 do 12,8 puta većoj od one kod ljudi, na osnovu PIK-a u plazmi). Hipertrofija jetre i masne promjene uočene su samo u jetri glodara pri izloženosti sličnoj onoj kod ljudi. Fosfolipidi su uglavnom uočeni u plućima glodara (pri izloženostima sličnim izloženosti kod ljudi) i kod majmuna (pri izloženostima 12 puta većim od onih kod ljudi).

Safinamid nije pokazao genotoksični potencijal ni u *in vivo* ni u nekoliko *in vitro* sistema koji koriste bakterije ili ćelije sisara.

Rezultati dobijeni iz ispitivanja kancerogenosti kod miševa i pacova nisu pokazali dokaze tumorogenog potencijala povezanog sa safinamidom pri sistemskim izloženostima od 2,3 do 4,0 puta većim od očekivane sistemske izloženosti kod pacijenata koji su primili maksimalnu terapijsku dozu. Ispitivanja plodnosti kod ženki pacova pokazala su smanjen broj implantacija i žutog tela pri izloženostima 3 puta većim od očekivane izloženosti kod ljudi. Mužjaci pacova pokazali su manju abnormalnu morfologiju i smanjenu brzinu ćelija sperme, pri izloženostima 1,4 puta većim od očekivane izloženosti kod ljudi. Nije bilo efekta na plodnost mužjaka pacova.

U ispitivanjima embriofetalnog razvoja kod pacova i kunića indukovane su malformacije pri izloženosti safinamidu 2 odnosno 3 puta iznad kliničke izloženosti kod ljudi. Kombinacija safinamida sa levodopom/karbidopom rezultirala je aditivnim efektima u ispitivanjima embriofetalnog razvoja sa višom incidencijom fetalnih koštanih abnormalnosti nego što je uočeno u samostalnom liječenju.

U ispitivanju prenatalnog i postnatalnog razvoja pacova, mortalitet mladunaca, odsustvo mlijeka u trbuhu i neonatalna hepatotoksičnost uočeni su pri dozama sličnim očekivanoj kliničkoj izloženosti. Toksični efekti na jetru i prateći simptomi kao žuta/narančasta koža i lobanja, kod mladunaca izloženih safinamidu tokom dojenja posredovani su uglavnom izloženosti *in utero*, dok je izloženost preko majčinog mlijeka imala samo manji uticaj.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

#### Jezgro tablete:

Mikrokristalna celuloza;  
Krospovidon tip A;  
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;  
Magnezijum stearat.

#### Film tablete:

Hipromeloza (E464);  
Makrogol 6000 (E1521);  
Mica (E555);  
Titanijum dioksid (E171);  
Gvožđe-oksidi, crveni (E172).

## 6.2. Inkompatibilnost

Nije primjenljivo.

## 6.3. Rok upotrebe

3 godine.

## 6.4. Posebne mjere upozorenja pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30°C.

## 6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVDC-Aluminijumski blister koji sadrži 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 3 blistera sa po 10 film tableta (ukupno 30 film tableta) i Uputstvo za pacijenta.

## 6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka (i druga uputstva za rukovanje lijekom)

Svu neiskorišćenu količinu lijeka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

## 6.7. Režim izdavanja lijeka

Rp - Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

## 7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)

MSN Labs Europe Limited  
KW20A Corradino Park  
Paola PLA 3000, Malta

### Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet)

MSN Labs Europe Ltd.  
KW20A Corradino Park  
Paola PLA 3000, Malta  
/  
Pharmadox Healthcare Ltd.  
KW20A Kordin Industrial Park  
Paola PLA 3000, Malta

## NAZIV I ADRESA NOSIOCA DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PharmaS d.o.o. Sarajevo  
Maršala Tita 2  
71000 Sarajevo, BiH

## 8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Firssamo 50 mg, film tablete: 07.3-1-11828/24 od 25.07.2025. godine  
Firssamo 100 mg, film tablete: 07.3-1-11829/24 od 25.07.2025. godine

## 9. DATUM IZRADE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

25.07.2025. godine