



Informe de evaluación completo: _____

www.osakidetza.euskadi.eus/cevime



SAFINAMIDA

Síntomas “ON” / evidencia “LOW” / fármaco “OFF”

Nombre comercial y presentaciones:

▼ XADAGO® (Zambon)

50 mg, 30 comprimidos recubiertos con película (131,13€)
100 mg, 30 comprimidos recubiertos con película (131,13€)

Excipientes de declaración obligatoria: MICA (silicato de potasio y aluminio - óxido de titanio)

Condiciones de dispensación: Receta médica

Fecha de comercialización: Febrero 2016

Fecha de evaluación: Enero 2016

Procedimiento de autorización: Centralizado

La safinamida es un nuevo inhibidor selectivo de la monoaminoxidasa-B (IMAO-B), indicada para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Parkinson idiopática como tratamiento complementario a una dosis estable de levodopa sola o en combinación con otros medicamentos antiparkinsonianos, en pacientes en fase media o avanzada con fluctuaciones.

La safinamida es ligeramente superior al placebo en el cambio medio en el tiempo ON diario sin discinesia, pero no ha sido comparada frente a otras alternativas como selegilina o rasagilina.

La safinamida ha mostrado una tolerabilidad aceptable aunque está contraindicada en casos de retinopatía e insuficiencia hepática grave. La tasa de mortalidad durante el tratamiento fue estadísticamente mayor con safinamida (2,6%; 1,7 por 100 personas-año) que con placebo (1,2%; 1,3 por 100 personas-año).

La safinamida resulta no valorable por información insuficiente en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Se trata de otro tratamiento coadyuvante a levodopa, cuya relación beneficio/riesgo aún no está establecida, especialmente en relación a las alternativas disponibles más conocidas.

Es de gran importancia que se notifiquen a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos. La notificación se puede realizar rellenando la tarjeta amarilla o a través de OSABIDE o por vía electrónica: <https://www.notificaRAM.es>

Importante
mejora
terapéutica

Modesta
mejora
terapéutica

Aporta en
situaciones
concretas

No supone
un avance
terapéutico

**NO VALORABLE:
INFORMACIÓN
INSUFICIENTE**

Comité de redacción: Iñigo Aizpuru, María Armendariz, Karmele Benito, Julia Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Elena Olloquiegui, Isabel Porras, Mª Teresa Santamarta, María Torrecilla.



Esta Ficha «Nuevo medicamento a examen» se ha extraído como resumen de un Informe de Evaluación más extenso, que está a disposición de toda persona interesada en la web. También se puede solicitar a los Farmacéuticos de Comarca, o bien al CEVIME. Tel. 945 01 92 66 - e-mail: cevime-san@euskadi.eus

En esta evaluación han participado los CENM de Andalucía, Aragón, Navarra y País Vasco. La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.

INDICACIÓN, MECANISMO DE ACCIÓN Y POSOLOGÍA*

Tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Parkinson idiopática como tratamiento complementario a una dosis estable de levodopa (L-dopa) sola o en combinación con otros medicamentos antiparkinsonianos, en pacientes en fase media o avanzada con fluctuaciones.

Contraindicaciones: tratamiento concomitante con otros IMAO, tratamiento concomitante con petidina, pacientes con insuficiencia hepática grave, pacientes con albinismo, degeneración retiniana, uveítis, retinopatía hereditaria o retinopatía diabética proliferativa grave.

La safinamida es un inhibidor selectivo de la monoaminooxidasa-B (IMAO-B). Solo está autorizada para utilizarse combinada con L-dopa, mientras que los otros IMAO-B disponibles, selegilina y rasagilina, pueden utilizarse con o sin L-dopa.

Posología y forma de administración. La dosis inicial es de 50 mg/día por vía oral, que se puede incrementar a 100 mg/día en función de las necesidades del paciente. En insuficiencia hepática moderada se recomienda la dosis de 50 mg/día.

EFICACIA CLÍNICA¹

La eficacia de safinamida en el tratamiento complementario de L-dopa±otros antiparkinsonianos en pacientes con fases media-avanzada de enfermedad de Parkinson con fluctuaciones motoras se ha estudiado en 3 ensayos clínicos aleatorizados frente a placebo, incluidos en el EPAR. En los estudios 016 y SETTLE, safinamida fue superior a placebo en el cambio medio de tiempo ON diario sin discinesia molesta a las 24 semanas de tratamiento (variable principal). En el estudio 016, la diferencia frente a placebo fue de 31 min (IC95% 4 a 56 min) con safinamida 50 mg y de 33 min (IC95% 7 a 59 min) con safinamida 100 mg. En el estudio SETTLE, la diferencia de safinamida 50-100 frente a placebo fue de 58 min (IC95% 34 a 82 min). Estos resultados muestran una discreta mejoría de safinamida respecto al placebo.

En el ensayo 018, una extensión de 18 meses del estudio 016, no se consiguieron diferencias estadísticamente significativas excepto en el análisis *post-hoc* del subgrupo con discinesia de moderada a grave en el estado basal.

SEGURIDAD^{1,8,9}

El perfil global de seguridad de safinamida se basa en los resultados de 37 ensayos desarrollados en más de 3.169 sujetos. Alrededor de la mitad de los pacientes (49%) fueron expuestos a safinamida durante más de un año. La incidencia global de efectos adversos no fue muy diferente para los grupos de safinamida (76,1%) con respecto a placebo (75,8%).

Las reacciones adversas más frecuentes fueron trastornos del SNC (discinesia, cefalea, somnolencia, etc.), gastrointestinales (náuseas y vómitos), musculoesqueléticos y oftalmológicos (catarata, retinopatía). A diferencia de la mayoría de los efectos adversos, la hipotensión ortostática tendió a aumentar con dosis crecientes de safinamida.

La mortalidad con safinamida fue 2,6% (1,7 por 100 personas-año) y con placebo 1,2% (1,3 por 100 personas-año) ($p=0,02$). Las causas más frecuentes de muerte fueron los trastornos cardíacos, trastornos generales e infecciones. Es importante destacar que los pacientes con enfermedad hepática, renal o cardiovascular graves fueron excluidos de los estudios.

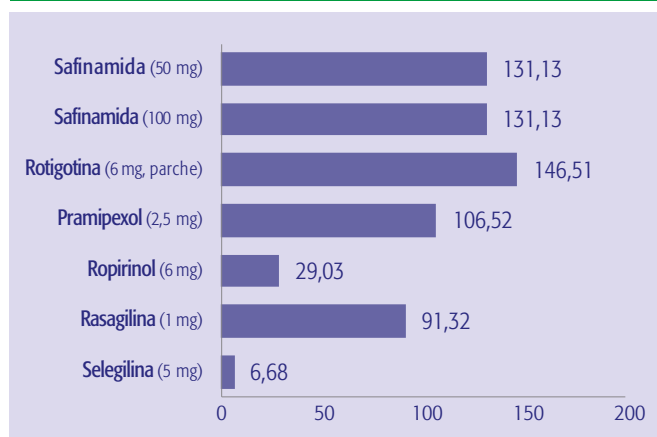
La EMA resalta el riesgo de discinesia (generalmente leve o moderada) observado en los ensayos clínicos que fue porcentualmente más elevado en los tratados con safinamida (1,1%) que en los grupos placebo (0,2%).

Aunque en los estudios realizados no se ha observado un riesgo elevado de degeneración de la retina, por los datos de estudios preclínicos, safinamida se ha contraindicado en pacientes albi-

nos o con diversos tipos de retinopatía y uveítis. También está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave¹.

La safinamida está sujeta a seguimiento adicional ▼, para detectar nueva información sobre su seguridad.

COSTE TRATAMIENTO(€) / 30 DÍAS



Bot Plus, diciembre 2016.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

El objetivo del tratamiento de la enfermedad de Parkinson es mejorar la funcionalidad (autonomía e independencia) y depende de varios factores: edad, fase de la enfermedad, síntomas de mayor repercusión funcional, relación beneficio/riesgo de las opciones disponibles, etc^{3,5}. Los medicamentos de primera línea son: L-dopa⁷ (monoterapia, aunque siempre se asocia a carbidoopa o benserazida), agonistas dopaminérgicos no ergóticos (pramipexol, ropirinol y rotigotina) e IMAO-B (rasagilina y selegilina). Como tratamientos de segunda línea se incluyen: agonistas dopaminérgicos ergóticos (bromocriptina, cabergolina), inhibidores de la catecol-amino-metiltransferasa (COMT: entacapona, tolcapona), anticolinérgicos (biperideno, trihexifenidilo), amantadina y apomorfina subcutánea^{3,5}.

No existe consenso definitivo sobre el mejor medicamento para iniciar el tratamiento ni el momento preciso para hacerlo. En fases iniciales, la enfermedad de Parkinson se trata en monoterapia con los medicamentos de primera línea con la mínima dosis eficaz posible. Cuando no se alcanza el control clínico adecuado, se suelen aumentar las dosis y asociar otros antiparkinsonianos (de primera o segunda línea) para paliar las complicaciones motoras.

La safinamida solo ha mostrado discreta superioridad al placebo para paliar las fluctuaciones motoras, como tratamiento complementario de L-dopa, en pacientes con enfermedad de Parkinson en fases media o avanzada.

No se dispone de comparaciones directas con otras alternativas, ni siquiera frente a otros IMAO-B (selegilina, rasagilina) por lo que no es posible establecer ventajas e inconvenientes de utilización frente a ellos.

Por todo lo anterior, safinamida no es valorable por información insuficiente en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Su discreto efecto terapéutico respecto al placebo y la ausencia de estudios comparativos solo permiten considerarla como otro tratamiento complementario con L-dopa, cuya relación de eficacia y seguridad no está establecida, especialmente en relación a las alternativas disponibles, más conocidas.

Todas las referencias bibliográficas están disponibles en el INFORME DE EVALUACIÓN DE SAFINAMIDA PT-SAFINAMIDA/V1/18122015 en: <http://www.osakidetza.euskadi.eus/cevime/>



Ebaluazio txosten osoa:

www.osakidetza.euskadi.eus/cevime


SAFINAMIDA

Sintomak “ON” / ebidentzia “LOW” / farmakoa “OFF”

Merkataritza izena eta aurkezpenak:

▼ XADAGO® (Zambon)

50 mg, mintzez estalitako 30 konprimatuak (131,13€)

100 mg, mintzez estalitako 30 konprimatuak (131,13€)

Nahitaez deklaratu beharreko eszipientiak: MICA (potasio silikatoa eta aluminioa - titanio oxidoa)

Medikamentua emateko baldintzak: Mediku-errezetarekin

Merkaturatze-data: 2016ko otsaila

Ebaluazio-data: 2016ko urtarrila

Baimentze-prozedura: Zentralizatua

Safinamida monoaminoxidasa-Bren (MAO-B) inhibitzaile hautakorra da. Parkinson-en gaixotasun idiopatikoa duten paziente helduen tratamendurako agintzen da, tratamendu osagarri gisa lebo-dopa soilaren dosi egonkor batekin edo, fluktuaziodun fase aurreratuan edo ertainean dauden pazienteen kasuan, Parkinsonaren aurkako bestelako medikamentu batzuekin konbinatuta.

Safinamida plazeboa baino arinki hobea da diszinesiarik gabeko eguneko ON denboraren batez besteko aldaketan, baina ez da beste aukera batzuekin konparatu, hala nola selegilinarekin edo rasagilinarekin.

Safinamidak toleragarritasun onargarria agertu du, baina kontraindikaturata dago erretinopatia kasuetan eta gibelesko gutxiegitasun larrietan. Tratamenduak iraun zuen aldiaren hilkortasun-tasa estatistikoki handiagoa izan zen safinamidarekin (% 2,6; 100 pertsonatik 1,7 urtean) plazeboarekin baino (% 1,2; 100 pertsonatik 1,3 urtean).

Safinamida ez da baloragarria, ez dagoelako informazio nahikorik Parkinson-en gaixotasunaren tratamendurako erabiltzeari buruz. Lebo-doparen beste tratamendu lagungarri bat da, baina onura/arrisku erlazioa oraindik ez dago ezarrita, batez ere eskuragarri dauden aukera ezagunenekin alderatuta.

Sendagai berriek kontrako ondorioak dituztela susmatuz gero, oso-oso garrantzitsua da Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakozaintzako Unitateari jakinaraztea. Txartel horia beteta egin dezakezu jakinarazpena. Bestela, OSABIDEren bitartez, edo Internet bidez, helbide honetan: <https://www.notificaRAM.es>

Hobekuntza
terapeutiko
handia

Hobekuntza
terapeutiko
apala

Ona da
egoera kon-
kretuetarako

Ez dakar
hobekuntza
terapeutikorik

**EZIN DA BALIOETSI:
INFORMAZIO
URRIEGIA**

Idazkuntza Batzordea: Iñigo Aizpurua, María Armendariz, Karmele Benito, Julia Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Elena Olloquiegui, Isabel Porras, M^a Teresa Santamarta, María Torrecilla.



Fitxa hau Ebaluazio txosten zabalago baten laburpen gisa atera da. Ebaluazio hori interesatu guztien esku-menera dago web orrian edo eska daiteke Eskualdeko Farmazialariei edo MIEZ-en Tel. 945 01 92 66 e-mail: cevime-san@euskadi.eus

Ebaluazio honetan Andaluzia, Aragoi, Nafarroa eta EAeko Medikamentu Berrien Ebaluazio Batzordeek parte hartu dute. Hemen aurkezten den informazioa oraingoz eskuragarri dagoen gutzia da, baina etorkizunean jasan ditzake aldaketak gertatzen diren aurrerakuntza zientifikoaren arabera.

INDIKAZIOA, EKINTZA-MEKANISMOA ETA POSOLOGIA⁸

Parkinson-en gaixotasun idiopatikoa duten paziente helduen tratamendua: tratamendu osagarri gisa, lebodopa soilaren dosi egonkor batekin, edo, fluktuaziodun fase aurreratuan edo ertainean dauden pazienteen kasuan, Parkinsonaren aurkako beste-lako medikamentu batzuekin konbinatuta.

Kontraindikazioak: beste IMAO batzuekiko tratamendu konkomitantea, petidinarekiko tratamendu konkomitantea, gibelesko gutxiegitasun larria duten pazienteak, albinismoa duten pazienteak, erretina-endeapena, ubetitisa, erretinopatia hereditarioa edo ugaritzezko erretinopatia diabetiko larria.

Safinamida monoaminoxidasaren (MAO-B) inhibitzaile hautakorra da. L-dopa-rekin konbinatuta erabiltzeko bakarrik dago baimenduta, eta eskuragarri dauden gainerako IMAO-Bak, berriz (selegilina eta rasagilina), L-dopa-rekin edo gabe erabil daitezke.

Posologia eta hartzeko modua. Hasierako dosia eguneko 50 mg-koa da, ahotik hartzeko, eta eguneko 100 mg-ra igo daiteke pazientearen beharren arabera. Gibelesko gutxiegitasun ertainen kasuan, gomendatutako dosia eguneko 50 mg-koa da.

EFIKAZIA KLINIKOA¹

Parkinson-en gaixotasunaren fase ertain-aurreratuetan dauden eta fluktuazio motorrak dituzten pazienteetan L-dopa ± Parkinson-en gaixotasunaren aurkako beste-lako medikamentuen tratamendu osagarrian safinamidak duen eraginkortasuna 3 saio kliniko ausazkotutan ikertu da plazeboaren aurrean, EPAREN barne. 016 eta SETTLE azterketetan, safinamida plazebo baino hobea izan zen diszinesia desatsegin gabeko eguneko ON denboraren batez besteko aldaketan, tratamendua hasi eta 24 astera (aldagai nagusia). 016 azterketan, plazeboarekiko diferentzia 31 minutukoa izan zen (IC% 95, 4 eta 56 min bitartean) safinamidaren 50 mg-ko dosietan eta 33 minutukoa (IC% 95, 7 eta 59 min bitartean), safinamidaren 100 mg-ko dosietan. SETTLE azterketan, safinamida 50-100aren eta plazeboaren arteko diferentzia 58 minutukoa izan zen (IC% 95, 34 eta 82 min bitartean). Emaitza horiek agerian uzten dute safinamidak hobekuntza arina dakarrela plazeboarekiko.

018 saioa 016 saioaren 18 hilabeteko luzapena izan zen, eta ez zen desberdintasun estatistiko esanguratsurik lortu, egoera basalean diszinesia ertain eta larria bitartean zuen azpitaldearen *post-hoc* analisisan izan ezik.

SEGURTASUNA^{1,9,9}

Safinamidaren segurtasun-profil globala 3.169 pertsonarekin baino gehiagoarekin egindako 37 saioaren emaitzetan oinarritzen da. Pazienteen erdia, gutxi gorabehera, (% 49) safinamidaren eraginpean jarri zen urtebetez baino gehiagoz. Aurkako efektuen intzidentzia globala ez zen oso desberdina izan safinamidaren taldeen (% 76,1) eta plazeboaren taldeen (% 75,8) artean.

Aurkako erreakzio ohikoak nerbio-sistema zentraleko nahasmenduak (diszinesia, zefalea, logura eta abar), nahasmendu gastrointestinalak (goragaleak eta gorakoak), muskuloeskeletikoak eta oftalmologikoak (katarata, erretinopatia) izan ziren. Aurkako efektu gehienek kasuan ez bezala, hipotentsio ortostatikoa igo egin zen safinamida dosi handiagoetan.

Safinamidarekin, hilkortasuna %2,6 izan zen (1,7koa, 100 pertsona-urteko) eta plazeboarekin, % 1,2 (1,3koa, 100 pertsona-urteko) ($p=0,02$). Heriotza-kausa ohikoak bihotzeko nahasmenduak, nahasmendu orokorrak eta infekzioak izan ziren. Nabarmentzekoa da gibelesko gaixotasun, giltzurruneko gaixotasun edo gaixotasun kardiobaskular larriak zituzten pazienteak azterketetatik kanpo utzi zirela.

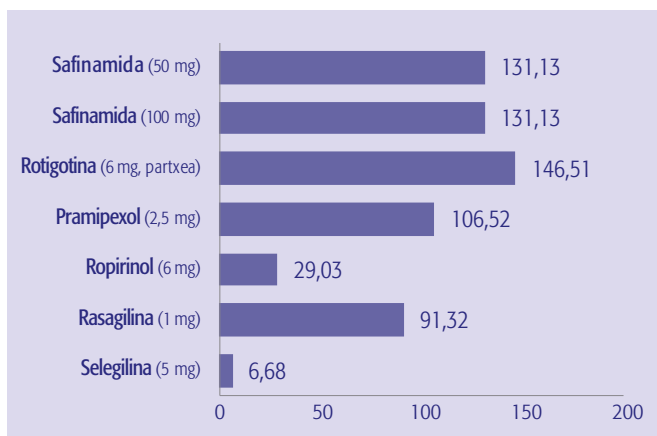
EMAK azpimarratzen du saio klinikoetan hautemandako diszinesia-arriskua (oro har arina edo ertaina) portzentualki handiagoa izan zela safinamidarekin tratatutako pazienteetan (% 1,1), plazebo taldeetan baino (% 0,2).

Nahiz eta egindako azterketetan ez den hauteman erretina-endeapeneko arrisku handirik, azterketa aurreklinikoetako datuek

agerian uzten dute kontraindikatu egiten dela paziente albinoetan edo orotariko erretinopatiak eta ubetitisa dituzten pazienteetan. Kontraindikaturik dago, halaber, gibelesko gutxiegitasun larria duten pazienteetan¹.

Safinamidarekin beharrezkoa da segimendu gehigarria egitea ▼, horren segurtasunari buruzko informazio berria hautemateko.

TRATAMENDUAREN KOSTUA (€) / 30 EGUN



Bot Plus, 2016ko abendua.

TERAPEUTIKAN DUEN TOKIA

Parkinson-en gaixotasunaren tratamenduen helburua funtzionaltasuna (autonomia eta independentzia) hobetzea da eta zenbait faktore araberakoa da hori: adina, gaixotasunaren fasea, eragin funtzional handiena duten sintomak, eskuragarri dauden aukeren onura/arrisku erlazioa eta abar^{3,5}. Honako hauek dira lehen mailako medikamentuak: L-dopa⁷ (monoterapia, nahiz eta beti elkartzen den karbidopa edo benserazidarekin), agonista dopaminergiko ez-ergotikoak (pramipexol, ropirinol eta rotigotina) eta IMAO-B (rasagilina eta selegilina). Bigarren mailako tratamenduen artean honako hauek daude: agonista dopaminergiko ergotikoak (bromokriptina, kabergolina), katekol-amino-metil-transferasaren inhibitzaileak (COMT: entakapona, tolkapona), antikolinergikoak (biperideno, trihexifenidilo), amantadina eta larruazalpetiko apomorfin^{3,5}.

Ez dago behin betiko adostasunik tratamendua abiarazteko medikamentu onena edo une egokiena zein diren zehazteko orduan. Hasierako faseetan, Parkinson-en gaixotasuna monoterapiarekin tratatzen da lehen mailako medikamentuekin, dosi eraginkor minimoarekin. Ez bada kontrol kliniko egokirik lortzen, dosiak igotzen dira eta Parkinson-en gaixotasunaren aurkako beste medikamentu batzuk (lehen edo bigarren mailakoak) ere agintzen dira, konplikazio motorrak arintzeko.

Safinamidak hobekuntza txikia baino ez du agertu plazeboarekiko, fluktuazio motorrak arintzeko orduan, L-doparen tratamendu osagarri gisa eta Parkinson-en gaixotasunaren fase ertain edo aurreratuan dauden pazienteetan.

Ez dago beste aukera batzuekiko konparazio zuzenik, ezta beste IMAO-B batzuekiko ere (selegilina, rasagilina). Beraz ez da posible horien aurrean safinamida erabiltzearen abantaila eta eragozpenak ezartzea.

Hau guztia dela eta, safinamida ez da baloragarria ez dagoelako informazio nahikorik Parkinson-en gaixotasunaren tratamenduan. Plazeboarekiko efektu terapeutiko apala baino ez duenez eta azterketa konparatiborik ez dagoenez, L-doparekiko beste tratamendu osagarri gisa baino ezin da hartu; eta eraginkortasun eta segurtasun erlazioa ez dago ondo ezarrita, batez ere eskuragarri dauden beste aukera ezagunagoekiko.

Erreferentzia bibliografiko guztiak SAFINAMIDAREN
EBALUAZIO-TXOSTENA daude eskuragarri, helbide honetan:
<http://www.osakidetza.euskadi.eus/cevime/>