

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Safinamid (XADAGO<sup>®</sup>)*

Zambon GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 15.05.2015

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>5</b>
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	17
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	21
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	24

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	21
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	22
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	23
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Keine Abbildung vorhanden.

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AADC	Aromatische L-Aminosäure-Decarboxylase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Zambon GmbH
<b>Anschrift:</b>	Kurfürstendamm 103/104 10711 Berlin

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

<b>Name:</b>	Frank Alkenbrecher
<b>Position:</b>	Geschäftsführer Zambon GmbH
<b>Adresse:</b>	Kurfürstendamm 103/104 10711 Berlin
<b>Telefon:</b>	+49 30 120 212-0
<b>Fax:</b>	+49 30 120 212-121
<b>E-Mail:</b>	Frank.Alkenbrecher@ZambonGroup.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Zambon S.p.A.
<b>Anschrift:</b>	Via Lillo del Duca 10 20091 Bresso (MI) - Italien

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)*

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Safinamidmesilat
<b>Handelsname:</b>	XADAGO®
<b>ATC-Code:</b>	Liegt noch nicht vor

*Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)*

Safinamid ist ein Wirkstoff aus der Gruppe der Alpha-Aminoamid-Derivate und wird einmal täglich oral verabreicht. Safinamid vereint in einem Molekül einen zweifachen Wirkmechanismus: Einerseits kommt es zu einer Verstärkung der dopaminergen Neurotransmission durch hochselektive, reversible Hemmung des Enzyms MAO-B. Andererseits bewirkt Safinamid eine Verringerung der glutamatergen Aktivität durch Hemmung einer übermäßigen präsynaptischen Glutamatfreisetzung. Dies kommt durch eine gezielte Blockade der spannungsabhängigen Natriumkanäle mit nachfolgend geringerer Aktivierung von spannungsabhängigen Kalziumkanälen zustande.

Die auf das nicht-dopaminerge System ausgerichtete Wirkungsweise von Safinamid ist, neben der Hemmung des Enzyms MAO-B, ein ergänzender Ansatz um motorische Komplikationen zu verbessern und zu kontrollieren.

### Dopaminerge Aktivität von Safinamid

Safinamid hat eine hoch selektive, reversible und potente hemmende Wirkung auf das Enzym MAO-B, wobei Safinamid im menschlichen Gehirn die MAO-B 1000-fach stärker als die MAO-A hemmt. Andere dopaminerge Mechanismen werden nicht oder nur in einem geringen Ausmaß durch Safinamid beeinflusst. Safinamid zeigt zudem keine Affinität zu Dopamin-

Rezeptoren und beeinflusst die am L-Dopa-Stoffwechsel beteiligten Enzyme wie die aromatische L-Aminosäure-Decarboxylase (AADC) und die Catechol-O-Methyltransferase (COMT) nicht.

### **Nicht-dopaminerge Aktivität von Safinamid**

Es wird angenommen, dass ein Ungleichgewicht der dopaminergen und nicht-dopaminergen Systeme innerhalb der Basalganglien und des Kortex zu motorischen und nicht-motorischen Symptomen der Parkinson-Krankheit führt. Insbesondere die dopaminerge Denervation bei der PK bewirkt eine Hyperaktivität der glutamatergen Leitungsbahnen und eine erhöhte extrazelluläre Konzentration von Glutamat, das die Hauptursache für die Exzitotoxizität.

### **Hemmung der Natrium- und Kalzium-Kanäle durch Safinamid**

Safinamid blockiert die spannungsabhängigen Natrium- und in geringerem Umfang die Kalziumkanäle. Aufgrund der Modulation der spannungsabhängigen Natriumkanäle, welche ihrerseits auch Einfluss auf die Öffnung der Kalziumkanäle hat, wird angenommen, dass die übermäßige Freisetzung von Glutamat gehemmt wird, ohne dass der basale Glutamatspiegel beeinflusst wird.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
„Xadago ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit (PK) als Zusatztherapie zu einer stabilen Dosis Levodopa (L-Dopa) (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson-Arzneimitteln) bei Patienten im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen.“	24.02.2015	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Kein weiteres Anwendungsgebiet	--

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von erwachsenen Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit (PK) als Zusatztherapie zu einer stabilen Dosis Levodopa (L-Dopa) (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson-Arzneimitteln) bei Patienten im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen	Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-Hemmer (Entacapon )

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

Ein von der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführtes Beratungsgespräch gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) fand am 1. Oktober 2014 statt (Vorgangsnummer: 2014-B-063). Darin wurde die vom pU in der Beratungsanforderung gestellte Frage nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu Safinamid im oben genannten Anwendungsgebiet folgendermaßen beantwortet:

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung des idiopathischen Parkinson-Syndroms im mittleren bis späten Krankheitsstadium als Zusatztherapie bei Patienten mit Fluktuationen, die unter einer stabilen Dosierung von L-Dopa, alleine oder in Kombination mit weiteren Parkinsonmedikamenten, stehen, ist:

die Zusatztherapie mit:

- einem Non-Ergot-Dopaminagonisten oder

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- einem Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-Hemmer oder
- einem Monoamin-Oxidase (MAO)-B-Hemmer

Aus der Klasse der COMT-Hemmer wurde Entacapon als zweckmäßige Vergleichstherapie zu Safinamid in Betracht gezogen. Diese Wahl wurde aufgrund der besseren Verträglichkeit von Entacapon und der in der S2k (konsensbasierten) Leitlinie „Parkinson-Syndrome – Diagnostik und Therapie“ aufgeführten Hinweisen, Entacapon als Mittel der ersten Wahl vor Tolcapon den Vorzug zu geben, getroffen.

### 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Safinamid ist ein Alpha-Aminoamid-Derivat und innerhalb dieser Klasse das erste Molekül, das als Zusatztherapie zu L-Dopa bei Parkinson-Patienten indiziert ist. Safinamid ist mit keinem anderen Parkinson-Medikament strukturell verwandt und verfügt sowohl über einen dopaminergen als auch über einen nicht-dopaminergen Wirkmechanismus.

Der Nutzen von Safinamid konnte in drei Phase III-Studien 016, 018 und SETTLE gegenüber Placebo nachgewiesen werden. Bei Studie 018 handelt es sich um die erste zulassungsrelevante, doppelblinde, placebokontrollierte Studie mit einer Behandlungsdauer von zwei Jahren, die eine langfristige Aufrechterhaltung der Wirkung auf motorische Fluktuationen („on“-Zeit, „off“-Zeit) bei Patienten im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen zeigt.

Der Nutzen von Safinamid gegenüber Placebo besteht in der Wirkung sowohl auf motorische Komplikationen als auch auf nicht-motorische Symptome. Safinamid verringerte motorische Komplikationen (Fluktuationen und Dyskinesie) und erreichte eine Langzeit-Wirkung auf Fluktuationen („on“-Zeit, „off“-Zeit) über 2 Jahre. Safinamid verbesserte Auftreten und Schweregrad von Dyskinesien und induzierte andererseits keine Dyskinesien bei Patienten ohne Symptome. Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass Safinamid Schmerzen reduziert, eine positive Wirkung auf die Stimmung erzielt sowie die Lebensqualität verbessert.

Im indirekten Vergleich präsentierte sich die Behandlung mit 50-100 mg Safinamid/Tag über 24 Wochen zu Entacapon (400 bis 2000 mg/Tag) mit folgenden Ergebnissen:

- Signifikant geringeres Risiko für Durchfall, Dyspnoe und Übelkeit
- Nicht-signifikante Verminderung des Risikos für verschiedene Krankheits- und behandlungsrelevante Nebenwirkungen
- Vergleichbare Wirksamkeit zu Entacapon bei Veränderung der gesamten „on“-Zeit, Anteil der „on“-Zeit, „off“-Zeit, UPDRS I, II, III und I bis III.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Gesamtschau ergibt sich für Safinamid ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

*Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von erwachsenen Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit (PK) als Zusatztherapie zu einer stabilen Dosis Levodopa (L-Dopa) (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson-Arzneimitteln) bei Patienten im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Endpunktkategorie Endpunkt	Safinamid vs. Entacapon Effektschätzer [95% KI] Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens <sup>b</sup>
<b>Mortalität</b>		
Gesamtmortalität	Indirekter Vergleich von Safinamid vs. Entacapon nicht durchführbar	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Krankheitsbedingte Morbidität</b>		
Veränderung der gesamten „on“-Zeit	SMD: -0,06 [-0,27; 0,15]	Zusatznutzen nicht belegt
Veränderung des Anteils der „on“-Zeit	SMD: -0,03 [-0,24; 0,18]	Zusatznutzen nicht belegt
Veränderung der „off“-Zeit	SMD: -0,00 [-0,21; 0,21]	Zusatznutzen nicht belegt
Veränderung der „off“-Zeit nach morgendlicher L-Dopa Dosis	Indirekter Vergleich von Safinamid vs. Entacapon nicht durchführbar	
Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS Teil I Score)	SMD: 0,07 [-0,16; 0,30]	Zusatznutzen nicht belegt
Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit	SMD: 0,06 [-0,14; 0,26]	Zusatznutzen nicht belegt
Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit	SMD: 0,10 [-0,11; 0,31]	Zusatznutzen nicht belegt
Komplikationen während der Behandlung (UPDRS Teil IV Score)	Indirekter Vergleich von Safinamid vs. Entacapon nicht durchführbar	
UPDRS Gesamtscore (Teil I-III)	Basierend auf der PSG-Studie SMD: 0,19 [-0,14; 0,52] Basierend auf der NSG-Studie SMD: -0,03 [-0,38; 0,32] Basierend auf der UK-IESG-Studie SMD: -0,27 [-0,67; 0,13]	Zusatznutzen nicht belegt
Dyskinesie-Schweregrad (DRS) während der „on“-Zeit	Indirekter Vergleich von Safinamid vs. Entacapon nicht durchführbar	
Kognitiver Status (MMSE)	Indirekter Vergleich von Safinamid vs. Entacapon nicht durchführbar	
<b>Lebensqualität</b>		
Lebensqualität (PDQ-39)	Indirekter Vergleich von Safinamid vs. Entacapon nicht durchführbar	
Schmerzen (Subskala 37 bis 39 des PDQ-39)	Indirekter Vergleich von Safinamid vs. Entacapon nicht durchführbar	
Depressionen (GRID-HAMD-17)	Indirekter Vergleich von Safinamid vs. Entacapon nicht durchführbar	
Lebensqualität (EQ-5D)	Indirekter Vergleich von Safinamid vs. Entacapon nicht durchführbar	
<b>Nebenwirkungen</b>		
Gesamtrate unerwünschte Ereignisse	Basierend auf der CSG-Studie RR: 0,82 [0,72; 0,94] Basierend auf der PSG-Studie RR: 0,94 [0,87; 1,02] Basierend auf UK-IESG-Studie RR: 0,89 [0,77; 1,03]  Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen Geringerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Indirekter Vergleich von Safinamid vs. Entacapon nicht durchführbar	
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	RR: 0,62 [0,32; 1,20]	geringerer / größerer Schaden nicht belegt
Abdominale Schmerzen	Basierend auf der Studie 016 RR: 1,41 [0,44; 4,58] Basierend auf der SETTLE-Studie RR: 0,11 [0,01; 0,99]  Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen Geringerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Diarrhoe	RR: 0,25 [0,10; 0,65] Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen Geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Erbrechen	RR: 0,17 [0,03; 1,06]	geringerer / größerer Schaden nicht belegt
Übelkeit	RR: 0,50 [0,26; 0,97]  Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen Geringerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Obstipation	RR: 0,52 [0,19; 1,41]	geringerer / größerer Schaden nicht belegt
Psychiatrische Erkrankungen	Indirekter Vergleich von Safinamid vs. Entacapon nicht durchführbar	
Depression	RR: 0,55 [0,15; 1,97]	geringerer / größerer Schaden nicht belegt
Halluzinationen	RR: 0,88 [0,30; 2,57]	geringerer / größerer Schaden nicht belegt
Schlaflosigkeit	RR: 1,10 [0,37; 3,24]	geringerer / größerer Schaden nicht belegt
Benommenheit	RR: 0,10 [0,01; 1,95]	geringerer / größerer Schaden nicht belegt
Dyskinesie	Basierend auf den Studien 016 und CSG RR: 0,97 [0,62; 1,53] Basierend auf den Studien SETTLE und CSG RR: 1,95 [0,98; 3,86] Basierend auf den Studien 016 und PSG RR: 0,77 [0,51; 1,17] Basierend auf den Studien SETTLE und PSG RR: 1,55 [0,80; 3,00] Basierend auf den Studien 016 und NSG RR: 0,34 [0,11; 1,00] Basierend auf den Studien	geringerer / größerer Schaden nicht belegt

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	SETTLE und NSG RR: 0,67 [0,20; 2,25] Basierend auf den Studien 016 und UK-IESG RR: 0,51 [0,23; 1,13] Basierend auf den Studien SETTLE und UK-IESG RR: 1,03 [0,40; 2,63]	
Schwindel	RR: 0,51 [0,24; 1,08]	geringerer / größerer Schaden nicht belegt
Verschlechterung der Parkinson-Symptome	RR: 0,86 [0,50; 1,47]	geringerer / größerer Schaden nicht belegt
Stürze	Basierend auf der PSG-Studie RR: 0,75 [0,32; 1,76] Basierend auf der UK-IESG- Studie RR: 2,09 [0,74; 5,89]	geringerer / größerer Schaden nicht belegt
Rückenschmerzen	RR: 0,38 [0,08; 1,89]	geringerer / größerer Schaden nicht belegt
Müdigkeit	Basierend auf der CSG-Studie RR: 0,16 [0,02; 1,40] Basierend auf der UK-IESG- Studie RR: 1,08 [0,25; 4,62]	geringerer / größerer Schaden nicht belegt
Schmerzen	RR: 0,23 [0,04; 1,18]	geringerer / größerer Schaden nicht belegt
Dyspnoe	RR: 0,08 [0,01; 0,72]  Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Vertigo	RR: 3,85 [0,63; 23,53]	geringerer / größerer Schaden nicht belegt
Grippeähnliche Erkrankung	Basierend auf der Studie 016 RR: 0,40 [0,07; 2,17] Basierend auf der SETTLE-Studie RR: 6,66 [0,28; 159,50]	geringerer / größerer Schaden nicht belegt
Abnormale Urinanalyse	RR: 0,05 [0,00; 1,15]	geringerer / größerer Schaden nicht belegt
<p><sup>a</sup> Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen</p> <p><sup>b</sup> Einschätzung zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI<sub>0</sub>)</p>		

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Safinamid wird zur Behandlung der PK bei Erwachsenen angewendet und ist als Zusatztherapie zu einer stabilen Dosis L-Dopa und anderen Parkinson-Präparaten bei Patienten im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen indiziert.

Patienten mit einer milden Symptomatik während der Frühphase der Erkrankung können mit MAO-B-Hemmern oder Amantadin behandelt werden. Nehmen die Symptome zu kann je nach Alter des Patienten entweder auf eine Monotherapie mit einem Dopaminagonisten (Patientenalter <70 Jahre) oder auf L-Dopa (>70 Jahre) gewechselt werden.

Bei Patienten (< 70 Jahre) mit einer Krankheitsprogression unter einer Therapie mit einem Dopaminagonisten können zusätzlich L-Dopa erhalten.

Häufig treten nach einigen Jahren Wirkfluktuationen auf, die mit einer zusätzlichen Verabreichung von COMT-Hemmern, Amantadin oder MAO-B-Hemmern therapiert werden. Werden die Symptome ausgeprägter können weitere Maßnahmen, wie die tiefe Hirnstimulation, die kontinuierliche subkutane Apomorphinverabreichung mittels einer Pumpe oder die perkutane duodenale Verabreichung von L-Dopa zur Anwendung kommen.

Patienten, die für eine Zusatztherapie mit Safinamid in Frage kommen sind dadurch charakterisiert, dass bei ihnen die Diagnose PK bereits mehrere Jahre zurück liegt, sie sich im mittleren bis späten PK-Stadium befinden, eine stabile Dosis L-Dopa erhalten und unter Fluktuationen leiden.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Die therapeutischen Hauptziele der Behandlung der PK sind in erster Linie die Kontrolle der motorischen und nicht-motorischen Symptome sowie der Erhalt der Selbstständigkeit, die Verminderung der Pflegebedürftigkeit sowie die Vermeidung sekundärer Erkrankungen.

Da es sich bei der PK um eine progressive Erkrankung handelt, welche sich klinisch in verschiedene Phasen einteilen lässt (frühes, sowie mittleres bis spätes Stadium), werden die unterschiedlichen Wirkstoffe alleine oder in Kombination, entsprechend den unterschiedlichen Krankheitssymptomen und -stadien, eingesetzt.

Trotz der derzeit verfügbaren Medikationen für Patienten im mittleren bis späten Krankheitsstadium besteht ein erheblicher Bedarf an weiteren Therapieoptionen, die eine bessere Kontrolle der motorischen Fluktuationen und eine Verringerung der „off“-Zeiten ermöglichen. Die Behandlung von die Patienten erheblich beeinträchtigenden Komplikationen wie motorische Fluktuationen, end-of dose Dyskinesien treten vor allem im Spätstadium der Krankheit auf und sind extrem schwierig zu verhindern oder erfolgreich therapeutisch zu managen.

Die derzeit zur Verfügung stehenden Therapieoptionen können das Auftreten von motorischen Fluktuationen und die Dauer der „off“-Zeit nur zu einem gewissen Grad kontrollieren. Außerdem sind sie mit einer hohen Zahl zusätzlich belastender Nebenwirkungen behaftet. Die Verringerung der klinischen Symptome der PK und eine bessere Verträglichkeit der notwendigen Medikamente stellen somit einen hohen therapeutischen Bedarf in der Behandlung der PK dar, der mit Sildenafil gedeckt wird.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von erwachsenen Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit (PK) als Zusatztherapie zu einer stabilen Dosis Levodopa (L-Dopa) (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson-Arzneimitteln) bei Patienten im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen	86.945 (73.903 bis 99.987)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung von erwachsenen Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit (PK) als Zusatztherapie zu einer stabilen Dosis Levodopa (L-Dopa) (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson-Arzneimitteln) bei Patienten im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen	Erwachsene Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit (PK) unter einer stabilen Dosis Levodopa (L-Dopa) (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson-Arzneimitteln) im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen	beträchtlich	86.945 (73.903 bis 99.987)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	Behandlung von erwachsenen Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit (PK) als Zusatztherapie zu einer stabilen Dosis Levodopa (L-Dopa) (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson-Arzneimitteln) bei Patienten im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen	2.674,72 € - 8.762,92 €	232.553.530,40 € - 761.892.079,40 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
232.553.530,40 € - 761.892.079,40 €

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung von erwachsenen Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit (PK) als Zusatztherapie zu einer stabilen Dosis Levodopa (L-Dopa) (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson-Arzneimitteln) bei Patienten im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen	Erwachsene Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit (PK) unter einer stabilen Dosis Levodopa (L-Dopa) (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson-Arzneimitteln) im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen	2.674,72 € - 8.762,92 €	232.553.530,40 € - 761.892.079,40 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
232.553.530,40 € - 761.892.079,40 €

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	Behandlung von erwachsenen Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit (PK) als Zusatztherapie zu einer stabilen Dosis Levodopa (L-Dopa) (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson-Arzneimitteln) bei Patienten im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen	Entacapon	Erwachsene Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit (PK) unter einer stabilen Dosis Levodopa (L-Dopa) (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson-Arzneimitteln) im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen	1.686,30 € - 6.329,10 €	146.615.353 € - 550.283.599 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

### Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit XADAGO<sup>®</sup> sollte mit einer Dosis von 50 mg täglich begonnen werden. Diese Tagesdosis kann je nach den individuellen klinischen Erfordernissen auf 100 mg/Tag erhöht werden.

Wurde eine Dosis ausgelassen, sollte die nächste Dosis am folgenden Tag zur üblichen Zeit eingenommen werden.

### Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Gleichzeitige Behandlung mit anderen Monoaminoxidase-(MAO)-Hemmern oder gleichzeitige Behandlung mit Pethidin (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Anwendung bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.2).

Anwendung bei Patienten mit Albinismus, Netzhautdegeneration, Uveitis, erblich bedingter Retinopathie oder schwerer progressiver diabetischer Retinopathie (siehe Abschnitte 4.4 und Abschnitt 5.3 des SmPC).

### Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Allgemeiner Warnhinweis

Im Allgemeinen kann XADAGO<sup>®</sup> zusammen mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) in der niedrigsten wirksamen Dosis angewendet werden,

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

sofern besonderes Augenmerk auf die serotonergen Symptome gelegt wird. Insbesondere sollte die gleichzeitige Anwendung von XADAGO<sup>®</sup> und Fluoxetin oder Fluvoxamin vermieden werden oder diese Arzneimittel sollten, sofern eine gleichzeitige Behandlung erforderlich ist, in niedriger Dosis angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5). Eine Auswaschphase entsprechend fünf Halbwertszeiten des zuvor angewendeten SSRI sollte vor Einleitung der Behandlung mit XADAGO<sup>®</sup> in Betracht gezogen werden.

Zwischen dem Absetzen von XADAGO<sup>®</sup> und dem Beginn einer Behandlung mit MAO-Hemmern oder Pethidin müssen mindestens 7 Tage liegen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5)

Eingeschränkte Leberfunktion

Vorsicht ist geboten, wenn eine Behandlung mit XADAGO<sup>®</sup> bei Patienten mit mittelschwer eingeschränkter Leberfunktion eingeleitet wird. Schreitet die Einschränkung der Leberfunktion vom mittelschweren ins schwere Stadium fort, sollte XADAGO<sup>®</sup> abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2, „4.3 und Abschnitt 5.2 des SmPC).

Potenzial für eine Netzhautdegeneration bei Patienten mit gegenwärtiger oder anamnestisch bekannter Netzhauterkrankung

XADAGO<sup>®</sup> darf nicht angewendet werden bei Patienten mit einer ophthalmologischen Vorgeschichte, die das Risiko von potenziellen Wirkungen auf die Netzhaut erhöhen könnte (z. B. Albinismus-Patienten, Patienten mit positiver Familienanamnese für Netzhauterkrankungen, Retinitis pigmentosa, aktive Retinopathie oder Uveitis), siehe Abschnitte 4.3 und Abschnitt 5.3. des SmPC.

**Nebenwirkungen**Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das allgemeine Sicherheitsprofil von XADAGO<sup>®</sup> basiert auf dem klinischen Entwicklungsprogramm mit über 3000 Probanden, von denen über 500 länger als zwei Jahre behandelt wurden.

Es ist bekannt, dass schwerwiegende Nebenwirkungen bei der gleichzeitigen Anwendung von SSRIs, SNRIs, trizyklischen / tetrazyklischen Antidepressiva und MAO-Hemmern auftreten, z.B. hypertensiven Krise (hoher Blutdruck, Kollaps), malignes neuroleptisches Syndrom (Verwirrtheit, Schwitzen, Muskelrigidität, Hyperthermie, CPK-Anstieg), Serotonin Syndrom (Verwirrtheit, Hypertonie, Muskelsteifigkeit, Halluzinationen) und Hypotonie. Es liegen Berichte über Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung von MAO-Hemmern und Sympathomimetika vor.

Impulskontrollstörungen; Spielsucht, gesteigerte Libido, Hypersexualität, zwanghaftes Ausgeben von Geld oder Kaufsucht, Essattacken (Binge-Eating) und zwanghaftes Essen können bei Patienten während der Behandlung mit Dopamin-Agonisten und/oder anderen dopaminergen Arzneimitteln auftreten.