

愛可穩[®] 錠 50 毫克

(Safinamide 製劑)

Equfina[®] Tablets 50 mg

衛部藥輸字第 028061 號

1. 商品名

愛可穩[®] 錠 50 毫克。

2. 定性及定量上的組成

每錠含有 65.88 mg safinamide mesilate (50 mg safinamide)

完整賦形劑清單請參閱 6.1 節。

3. 劑型

膜衣錠。

白色、圓形、雙面凸起、直徑約 7.1 毫米、厚度約 3.5 毫米、重量約 130 毫克，一面印有“C284”，另一面空白。

4. 臨床特色

4.1 適應症

用於改善以含有 levodopa 製劑治療的帕金森氏症之藥效漸退現象(wearing-off phenomenon)。

4.2 用法用量

本藥須由醫師處方使用

用量

本品用於與含有 levodopa 之製劑併用。成人通常每日口服一次 50 mg 的 safinamide，根據病人的情況可每日口服一次 100 mg。

如果忘記服藥，應在次日的平常服藥時間服用下一個劑量。

老年人

老年人無需改變劑量。

Safinamide 用於 75 歲以上病人的經驗有限。

肝功能不全

重度肝功能不全病人禁用 safinamide(請參閱 4.3 節)。輕度肝功能不全病人無需調整劑量。建議中度肝功能不全病人使用每日一次 50 mg 的較低劑量。如果病人從中度肝功能不全惡化至重度肝功能不全，應停止使用 safinamide(請參閱 4.4 節)。

腎功能不全

腎功能不全病人無需改變劑量。

小兒族群

18 歲以下兒童和青少年使用 safinamide 之安全性與療效尚未確立且無相關資料。

用法

口服使用。

Safinamide 應與水併服。

Safinamide 可隨餐服用，也可空腹服用。

4.3 禁忌

對主成分或任何賦形劑過敏者(請參閱 6.1 節)。

同時併服其他單胺氧化酶(MAO)抑制劑 (請參閱 4.4 和 4.5 節)。

同時併服 pethidine、methadone 或 tramadol (請參閱 4.4 和 4.5 節)。

同時併服 dextromethorphan、St. John's wort 或 cyclobenzaprine。

重度肝功能不全的病人(請參閱 4.2 節)。

患有白化病、視網膜變性、葡萄膜炎(uveitis)、遺傳性視網膜病變或嚴重進行性糖尿病視網膜病變的病人(請參閱 4.4 和 5.3 節)。

4.4 警語及使用特別注意事項

一般性警語

一般而言，safinamide 可與最低有效劑量的選擇性血清素再吸收抑制劑(SSRIs)一起使用，同時小心血清素類的相關症狀(serotonergic symptoms)。特別是應避免同時將 safinamide 與 fluoxetine 或 fluvoxamine 併用(請參閱 4.5 節)。在開始使用 safinamide 治療之前，應考慮保留 SSRIs 的洗除期間(washout period)，相當於先前使用之 SSRIs 的 5 個半衰期。

從停用 safinamide 到開始使用 MAO 抑制劑或 pethidine 治療之間必須至少間隔 7 天(請參閱 4.3 和 4.5 節)。

當 safinamide 與 BCRP 受質的產品併用時，請參閱該特定藥品的仿單資訊。

肝功能不全

中度肝功能不全病人開始使用 safinamide 治療時應謹慎。如果病人從中度肝功能不全惡化至重度肝功能不全，應停止使用 safinamide 治療(請參閱 4.2、4.3 和 5.2 節)。

有視網膜疾病病史的病人發生視網膜變性的可能性

Safinamide 不可用於有眼科病史的病人，可能會使這類病人面臨更大的潛在影響視網膜之風險(例如遺傳性視網膜疾病家族史或葡萄膜炎病史)，請參閱 4.3 和 5.3 節。

衝動控制障礙(ICDs)

以多巴胺致效劑和/或多巴胺類(dopaminergic)相關治療的病人可能發生衝動控制障礙。使用其他 MAO 抑制劑也曾觀察到一些 ICDs 的通報。Safinamide 治療尚未與 ICDs 的出現增加有關。

應該讓病人和照護者知道接受 MAO 抑制劑治療的病人所觀察到 ICDs 的行為症狀，包括強迫症、強迫性想法、病態賭博、性慾增加、性慾亢進、衝動行為和強迫性消費或購買。

多巴胺類(dopaminergic)相關副作用

Safinamide 用於 levodopa 的輔助劑可能會增強 levodopa 的副作用，並且可能加劇已存在的異動症

(dyskinesia)，需要減少 levodopa。當 safinamide 在早期 PD 病人中用於多巴胺致效劑的輔助劑時，未觀察到此一副作用。

4.5 藥物交互作用與其他形式的交互作用

體內和體外藥效學藥物交互作用

MAO 抑制劑和 pethidine

Safinamide 絕不可以與其他 MAO 抑制劑(包括 moclobemide)一起服用，因為可能有非選擇性 MAO

抑制的風險而可能導致高血壓危象(請參閱 4.3 節)。

同時併用 pethidine 和 MAO 抑制劑曾被通報有嚴重不良反應。因為這可能是一種類別效應(class-effect)，所以禁止同時併用 safinamide 和 pethidine(請參閱 4.3 節)。

同時併用 MAO 抑制劑和擬交感神經作用劑曾有產生藥品交互作用的報告。鑑於 safinamide 的 MAO 抑制活性，safinamide 和擬交感神經作用劑(如鼻用和口服去充血劑中的擬交感神經作用劑或含有麻黃鹼或偽麻黃鹼的感冒藥)同時使用需謹慎(請參閱 4.4 節)。

Dextromethorphan

同時併用 dextromethorphan 和非選擇性 MAO 抑制劑曾有產生藥品交互作用的報告。鑑於 safinamide

的 MAO 抑制活性，不建議同時併用 safinamide 和 dextromethorphan(請參閱 4.4 節)。

抗憂鬱劑

應避免同時併用 safinamide 和 fluoxetine 或 fluvoxamine(請參閱 4.4 節)，此種防範措施是基於嚴重不良反應(例如血清素症候群)的發生，雖然很少見，當 SSRIs 和 dextromethorphan 與 MAO 抑制劑一起使用時曾經發生過這種情況。在開始使用 safinamide 治療之前，應考慮保留 SSRIs 的洗除期間，相當於先前使用之 SSRIs 的 5 個半衰期。

MAO 抑制劑與選擇性血清素再吸收抑制劑(SSRIs)、血清素/正腎上腺素再吸收抑制劑(SNRIs)、三環/四環抗憂鬱劑同時併用曾有發生嚴重不良反應的報告(請參閱 4.4 節)。鑑於 safinamide 具有的選擇性和可逆性 MAO-B 抑制活性，可給予抗憂鬱劑，但要使用最低所需劑量。

體內和體外藥物動力學交互作用

在體外，Safinamide 可能會短暫抑制 BCRP。在人體之藥物交互作用研究中，觀察到與 rosuvastatin 的微弱交互作用(AUC 增加 1.25 至 2.00 倍)，未發現與 diclofenac 有顯著的交互作用。

當 safinamide 與 BCRP 受質藥物(例如 rosuvastatin、pitavastatin、pravastatin、ciprofloxacin、

methotrexate、topotecan、diclofenac 或 glyburide)一起服用時，建議監控病人狀況，並參閱它們的仿

單，以確定是否需要調整劑量。

Safinamide 幾乎完全經由代謝排除，主要是藉由尚未被鑑定出來的高容量醃胺酶(high capacity

amidase)。Safinamide 主要被排除在尿液中。在人類肝臟微粒體(HLM)中，N-去烷基步驟似乎是由 CYP3A4 催化的，因為 safinamide 在 HLM 中的清除率被 ketoconazole 抑制了 90%。

在體外，Safinamide 於臨床相關的門靜脈濃度下會抑制 OCT1。因此，當 safinamide 與 OCT1 受質且其 t_{max} 類似於 safinamide(2 小時)的藥品(例如 metformin、aciclovir、ganciclovir)同時併用時必須謹慎，因為這些受質的暴露量可能會增加。

代謝產物 NW-1153 在臨床相關濃度時是 OAT3 的受質。

屬 OAT3 抑制劑的藥品與 safinamide 同時給藥可能會降低 NW-1153 的清除率，亦即可能因此增加

NW-1153 的全身暴露量。因為 NW-1153(代謝路徑中的第一個產物)會進一步轉化為次級和三級代謝產

物，又 NW-1153 的全身暴露量很低(原型藥 safinamide 的 1/10)，因此這種暴露量增幅很可能沒有臨床相關性。

小兒族群

交互作用研究僅在成人中進行。

4.6 生育、懷孕與授乳

有生育能力的婦女

Safinamide 不應使用於有生育能力的婦女，除非已採取適當的避孕措施。

懷孕

孕婦使用 safinamide 的資料尚無或有限。動物試驗顯示有生殖毒性(請參閱 5.3 節)。不建議在懷孕期間以及有生育能力卻未避孕的女性使用 safinamide。

授乳

目前已知動物的藥效學/毒理學資料顯示，safinamide 會分泌到乳汁中(詳細請參閱 5.3 節)。

不能排除以母乳餵養之孩子的風險。哺乳期間不應使用 safinamide。

生育力

動物試驗顯示，safinamide 的治療與雌性大鼠的生殖能力和精子品質的不良反應有關。雄性大鼠的生育力不受影響(請參閱 5.3 節)。

4.7 對駕駛與操作機器能力之影響

Safinamide 治療期間可能會出現嗜睡和頭暈，因此應警告病人不要操作危險的機器(包括汽機車)，直到確定 safinamide 不會對他們產生不良影響為止。

4.8 不良反應

全球之臨床經驗

安全性摘要

當只與 L-dopa 併用或與其他 PD 治療併用時，異動症(dyskinesia)是 safinamide 病人最常見的不良反應。

已知 MAO 抑制劑與 SSRIs、SNRIs、三環/四環抗憂鬱劑同時併用會發生嚴重的不良反應，例如高血壓危象(高血壓、虛脫)、抗精神病藥物惡性症候群(意識混亂、出汗、肌肉僵硬、高熱、CPK 升高)、血清素症候群(意識混亂、高血壓、肌肉僵硬、幻覺)和低血壓。MAO 抑制劑與擬交感神經作用劑同時併用曾有發生藥物交互作用的報告。

衝動控制障礙：使用多巴胺致效劑和/或其他多巴胺類治療的病人可能會發生病態性賭博、性慾增加、性慾亢進、強迫性消費或購買、暴飲暴食和強迫性進食。

不良反應列表

下表列出臨床試驗中所有被認為與藥物相關的不良反應。

不良反應在以下頻率標題下排序：很常見(≥1/10)、常見(≥1/100 至<1/10)、少見(≥1/1000 至<1/100)、罕見(≥1/10,000 到<1/1000)、非常罕見(<1/10,000)及未知(無法從現有的數據估算)。

系統器官分類	很常見	常見	少見	罕見
感染和寄生蟲感染			泌尿道感染	支氣管肺炎 癰(furuncle) 鼻咽炎 膿皮病(pyoderma) 鼻炎 牙齒感染 病毒感染
腫瘤 良性、惡性及未明示 (包括囊腫和息肉)			基底細胞癌	垂疣(acrochordon) 黑色素痣 脂漏性角化症 皮膚乳頭狀瘤
血液及淋巴系統異常			貧血 白血球減少 紅血球異常	嗜酸性白血球增多 淋巴球減少
代謝及營養方面異常			食慾減退 高三酸甘油酯血症 食慾增加 高膽固醇血症 高血糖症	惡病質 高血鉀症
精神方面異常		失眠	幻覺 抑鬱 異常的夢 焦慮 混淆狀態 情緒不穩定 性慾增加 精神病疾患 煩躁不安 睡眠障礙	強迫症 譫妄 定向力障礙 錯覺 衝動行為 性慾喪失 強迫性思維 偏執狂 早洩 睡眠發作(sleep attack) 社交恐懼症 自殺意念
神經系統異常		異動症 嗜睡 頭暈 頭痛 帕金森氏症	感覺異常 平衡障礙 感覺遲鈍 肌張力不全(dystonia) 頭部不適 發音不良(dysarthria) 昏厥 認知障礙	協調異常 注意力障礙 味覺障礙 反射減弱 神經根痛 不寧腿症候群 鎮靜
眼睛視力方面異常		白內障	視力模糊 暗點 複視 畏光 視網膜病變 結膜炎 青光眼	弱視 色盲 糖尿病視網膜病變 紅幻視(erythropsia) 眼部出血 眼痛 眼瞼水腫 遠視 角膜炎 流淚增加 夜盲症 視神經乳突水腫 老花眼 斜視
耳朵及內耳方面異常			暈眩	
心臟方面異常			心悸 心搏過速 實性心搏徐緩 心律不整	心肌梗塞
血管方面異常		姿勢性低血壓	高血壓 低血壓 靜脈曲張	動脈痙攣 動脈硬化 高血壓危象
呼吸道、胸部及縱膈異常			咳嗽 呼吸困難	支氣管痙攣 發聲困難

系統器官分類	很常見	常見	少見	罕見
			流鼻涕	口咽痛 口咽痙攣
胃腸消化系統異常		噁心	便秘 消化不良 嘔吐 口乾 腹瀉 腹痛 胃炎 腸胃脹氣 腹脹 唾液分泌過多 胃食道逆流疾病 口瘡性口腔炎	消化性潰瘍 乾嘔(retching) 上消化道出血
肝膽系統異常				高膽紅素血症
皮膚和皮下組織異常			多汗症 全身瘙癢 光敏感反應 紅斑	脫髮 水皰 接觸性皮炎 皮膚病 瘀斑 苔癬樣角化症 盜汗 皮膚疼痛 色素沉著症 乾癬 脂漏性皮炎
肌肉骨骼和結締組織異常			背痛 關節痛 肌肉痙攣 肌肉僵硬 四肢疼痛 肌肉無力 沉重感	僵直性脊椎炎 腰腹痛 關節腫脹 肌肉骨骼疼痛 肌痛 頸部疼痛 骨關節炎 滑膜囊腫
腎臟和泌尿系統異常			夜尿 排尿困難	尿急 多尿症 膿尿 排尿遲緩
生殖系統及乳房異常			勃起功能障礙	良性攝護腺肥大 乳房疾病 乳房疼痛
全身性障礙及投藥部位狀況			疲勞 虛弱 步態異常 周邊水腫 疼痛 感覺熱	藥物作用減弱 藥物不耐症 感覺冷 倦怠 發熱 乾燥症
臨床實驗室檢查			體重減輕 體重增加 血中肌酸磷酸激酶增加 血中三酸甘油酯增加 血糖升高 血中尿素增加 血中鹼性磷酸酶增加 血中重碳酸鹽增加 血中肌酸酐增加 心電圖 QT 延長 肝功能檢測異常 尿液分析異常 血壓升高 血壓降低 眼科診斷程序異常	血鈣降低 血鉀降低 血中膽固醇降低 體溫升高 心臟雜音 心臟壓力測試異常 血球容積比下降 血紅素減少 國際標準化比值下降 淋巴球計數減少 血小板計數減少 極低密度脂蛋白增加
損傷、中毒和因醫療處置造成的併發症		跌倒	腳骨折	挫傷 脂肪栓塞 頭部損傷 口腔損傷 骨骼損傷
社會環境				賭博

特定不良反應之描述

異動症發生在治療的早期，被評為“嚴重”，導致極少數病人停藥(約 1.5%)，但在任一位病人都不需要減少劑量。

疑似不良反應之通報

藥品核准上市後，須通報疑似的不良反應。如此才能繼續監測藥品的利益/風險平衡關係。醫療專業人員須依照當地法規規範通報任何的疑似不良反應。

日本之 Phase II/III 與 Phase III 臨床試驗經驗

临床上重大的不良反應

1. 幻覺等精神症狀

可能發生幻視(3.2%)、幻覺(1.1%)和其他症狀。

2. 嗜睡(1.9%)、突然入睡(0.4%)

可能發生日間嗜睡或無預兆之突發性睡眠。

3. 衝動控制障礙(0.2%)

可能發生病態性賭博、病態性性慾亢進、強迫購物症、暴食等衝動控制障礙。

其它不良反應

	≥5%	1-5%	<1%
感染症			牙齦炎、上咽喉炎
血液			貧血
代謝			食慾不振
精神神經系統	異動症(12.4%)	失眠 頭痛 頭暈	譫妄 REM睡眠異常 側弓反張(pleurothotonus) 帕金森氏症 不寧腿症候群
感覺器官			眩暈
心血管系統			低血壓
胃腸道系統		噁心 便秘	消化不良 胃炎 嘔吐
肌肉骨骼系統			背痛 姿勢異常 脊椎關節退化
全身性症狀		跌倒	步態不穩 末梢水腫 口乾
臨床檢驗		ALT增加	AST增加 ALP增加 γGTP增加 血鉀增加 糖尿 血壓降低 體重減輕

4.9 過量

一位病人疑似持續一個月服用超過 100 mg 的每日處方劑量，出現了意識混亂、嗜睡、健忘和瞳孔擴大的症狀。這些症狀在停藥後消退，沒有後遺症。

有意或意外過量使用 safinamide 後，事件或症狀的預期模式與其藥效學特徵有關：MAO-B 抑制和活性依賴性(activity-dependent)鈉離子(Na+)通道抑制。MAO-B 抑制過度(多巴胺濃度升高)的症狀可能包括高血壓、姿勢性低血壓、幻覺、躁動、噁心、嘔吐和異動症。

Safinamide 沒有已知的解毒劑或任何針對 safinamide 過量的特定治療方式。如果發生重要的用藥過量，應終止 safinamide 治療，並應依據臨床情況給予支持性治療。

5. 藥理學性質

5.1 藥效學性質

藥理治療分類：抗帕金森氏藥物，單胺氧化酶-B 抑制劑，ATC 代碼：N04BD03。

作用機轉

Safinamide 經由多巴胺類和非多巴胺類作用機轉發揮作用。Safinamide 是一種高度選擇性和可逆性的 MAO-B 抑制劑，可引起紋狀體細胞外多巴胺的增加。Safinamide 與電壓閘控型鈉離子(Na+)通道的狀態依賴性抑制和刺激 glutamate 釋出的調節有關。非多巴胺類的作用對整體作用具有多少程度的貢獻仍未確立。

藥效學作用

根據帕金森氏症病人之試驗所開發的群體藥物動力學模型顯示，safinamide 的藥物動力學和藥效學作用與年齡、性別、體重、腎功能和 levodopa 的暴露程度無關，表示不需要依照這些變量調整劑量。

綜合帕金森氏症病人的安慰劑對照試驗中所得不良事件數據的分析顯示，在此病人群體中，safinamide 與多種常用藥物併用(降血壓藥、β-受體阻斷劑、降膽固醇藥物、非固醇類抗發炎藥、質子幫浦抑制劑、抗憂鬱劑等)與不良事件的風險增加無關。相關試驗並未針對併用藥物分層，也沒有對這些藥物進行隨機의交互作用研究。

臨床療效

全球之臨床試驗

兩個雙盲、安慰劑對照試驗評估 safinamide 作為具藥效波動的中期至晚期 PD(LSPD)病人(目前單用 L-dopa 或與其他 PD 藥物合併使用)的附加治療之療效：Study SETTLE (Study 27919；50-100 mg/day；24 週)和 Study 016/018(50 mg/day 和 100 mg/day；2 年，雙盲、安慰劑對照試驗)。

主要療效指標為從基期至最終評估點之“無惱人異動症 ON time”的變化。

次要療效指標包括 OFF Time、UPDRS II 和 III(統一帕金森氏症量表-第 II 和 III 部分)和 CGI-C(臨床整體印象變化量表)。

如下表所示，SETTLE 和 016/018 試驗均顯示，與安慰劑相比，safinamide 在目標劑量為 50 mg/day 和 100 mg/day 時，對主要和選擇的次要療效變量具有顯著優勢。與安慰劑相比，兩種 safinamide 劑量在 24 個月的雙盲治療期結束時仍保持有對 ON Time 的效果。

試驗	016 (24 週)			016/018 (2 年)			27919 (SETTLE) (24 週)	
劑量(mg/day) (a)	安慰劑	Safinamide		安慰劑	Safinamide		安慰劑	Safinamide 50-100 (d)
		50	100		50	100		
隨機分配	222	223	224	222	223	224	275	274
年齡(歲) (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)
PD 持續時間(年) (b)	8.4 (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)

試驗	016 (24 週)			016/018 (2 年)			27919 (SETTLE) (24 週)	
劑量(mg/day) (a)	安慰劑	Safinamide		安慰劑	Safinamide		安慰劑	Safinamide
		50	100		50	100		50-100 (d)
無惱人異動症 ON time (ON time without troublesome dyskinesia) (hrs) (c)								
基期 (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)
Change 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 Diff vs Placebo	—	0.5	0.7	—	0.6	0.7	—	0.9
95% CI	—	[0.1, 0.9]	[0.3, 1.0]	—	[0.1, 1.0]	[0.2, 1.1]	—	[0.6, 1.2]
p 值	—	0.0054	0.0002	—	0.0110	0.0028	—	<0.0001
OFF time (hrs) (c)								
基期 (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)
Change 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 Diff vs Placebo	—	-0.6	-0.7	—	-0.5	-0.6	—	-1.0
95% CI	—	[-0.9, -0.3]	[-1.0, -0.4]	—	[-0.8, -0.2]	[-0.9, -0.3]	—	[-1.3, -0.7]
p 值	—	0.0002	<0.0001	—	0.0028	0.0003	—	<0.0001
UPDRS III (c)								
基期 (b)	28.6 (12.0)	27.3 (12.8)	28.4 (13.5)	28.6 (12.0)	27.3 (12.8)	28.4 (13.5)	23.0 (12.8)	22.3 (11.8)
Change 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 Diff vs Placebo	—	-1.6	-2.3	—	-1.2	-2.1	—	-0.9
95% CI	—	[-3.0, -0.2]	[-3.7, -0.9]	—	[-2.6, 0.2]	[-3.5, -0.6]	—	[-1.8, 0.0]
p 值	—	0.0207	0.0010	—	0.0939	0.0047	—	0.0514
UPDRS II (c)								
基期 (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)
Change 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 Diff vs 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 值	—	0.0367	0.0007	—	0.0676	0.0010	—	0.0564
Responder analyses (post-hoc) (e) n(%)								
ON time 增加≥60 分鐘	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 值	—	0.0233	0.0122	—	0.0308	0.1481	—	0.0013
ON time 增加≥60 分鐘、 OFF time 減少且 UPDRS III 改善≥ 30%	32 (15.1)	52 (24.0)	56 (25.9)	28 (13.2)	43 (19.8)	42 (19.4)	24 (8.8)	49 (18.1)
p 值	—	0.0216	0.0061	—	0.0671	0.0827	—	0.0017
CGI-C： 改善很多/非常多的 病人	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 值 (f)	—	0.0017	0.0002	—	0.0962	0.0575	—	<0.0001
(a) 每日目標劑量；(b) 平均值(SD)；(c) 分析群體(mITT)；從基期到最終評估點的變化之 MMRM 模型，包括治療藥物、區域和訪視為固定效應，基期值為共變量；(d) 100 mg/day 的目標劑量；(e) 分析群體(mITT)；數據以各組中符合反應者定義的病人數(百分比)表示；(f) 使用邏輯回歸模型比較治療組與安慰劑組的勝算比之卡方檢定，以治療藥物和國家為固定效應。 SE：標準誤差、SD：標準差、LSM：最小平方平均值、LS Diff.：相較於安慰劑之最小平方差 mITT 群體：Study 016/018 - 安慰劑(n=212)、safinamide 50 mg/day (n=217)和 100 mg/day (n=216)； Study SETTLE - 安慰劑(n=270)、safinamide 50-100 mg/day (n=273)。								

日本之臨床試驗

日本之 Phase II/III 試驗

在隨機分配、雙盲試驗中，以含 levodopa 製劑治療並具有 wearing off 現象之帕金森氏症病人(日本人)為對象，從基期至最終評估點的平均每日 on time 的變化，相較於安慰劑組，在 safinamide 50 mg 組和 100 mg 組有顯著的增加(分別為 p=0.0002 和 p<0.0001)。

表 1 從基期至最終評估點的平均每日 on time 的變化

治療組別 (評估的受試者人數)	最終評估點 – 基期 ^a (小時)	相較於安慰劑組 ^b	
		組間變化的差值 [95%信賴區間、下限、上限]	p 值
安慰劑組 (n=136)	-0.17 ± 0.26	—	—
Safinamide 50 mg 組 (n=131)	1.22 ± 0.26	1.39 [0.67, 2.11]	0.0002
Safinamide 100 mg 組 (n=128)	1.49 ± 0.26	1.66 [0.93, 2.39]	< 0.0001

- a. 最小平方平均值±標準差
b. 將與基期的變化設為反應變數，將治療組別、評估時間點及治療組別與評估時間點的交互作用設為固定效果，將基期值設為共變數之重複測量的混合模型(mixed model for repeated measure, MMRM)

50 mg 組的不良反應發生率為 31.6% (42/133)，100 mg 組為 30.3% (40/132)。50 mg 組中主要的不良反應為異動症 8.3% (11/133)、幻視 3.0% (4/133)、頭痛 2.3% (3/133)、嗜睡 2.3% (3/133)和噁心 2.3% (3/133)；100 mg 組中主要的不良反應為異動症 10.6% (14/132)、幻視 4.5% (6/132)、嗜睡 2.3% (3/132)、噁心 2.3% (3/132)、體重減輕 2.3% (3/132)和食慾減退 2.3% (3/132)。

日本之 Phase III 試驗

在開放性、長期試驗中，以含 levodopa 製劑治療並具有 wearing off 現象之帕金森氏症病人(日本人)為對象，每日服用 safinamide 50-100 mg，平均每日 on time 與基期的變化(平均值±標準差)在服藥第 4

