**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

**1. NÁZOV LIEKU**

Rasagiline Accord 1 mg tablety

**2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE**

Každá tableta obsahuje 1 mg razagilínu (ako razagilíniumtartrát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

**3. LIEKOVÁ FORMA**

Tableta.

Biele až takmer biele okrúhle ploché tablety so skosenými okrajmi (6,5 mm).

**4. KLINICKÉ ÚDAJE**

**4.1 Terapeutické indikácie**

Rasagiline Accord je indikovaný na liečbu idiopatickej Parkinsonovej choroby ako monoterapia (bez levodopy) alebo ako adjuvantná terapia (s levodopou) u pacientov s fluktuáciou na konci účinku dávky.

**4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

Dávkovanie

Razagilín je určený na perorálne podanie v 1 mg dávke jeden raz denne s levodopou alebo bez nej.

Môže sa užívať s jedlom aj bez jedla.

Starší pacienti: U starších pacientov nie je potrebná  úprava dávky.

Pediatrická populácia: Rasagiline Accord sa neodporúča používať u detí a dospievajúcich kvôli chýbajúcim údajom o bezpečnosti a účinnosti.

Pacienti s poruchou funkciou pečene: Podávanie razagilínu pacientom so závažnou poruchou funkcie pečene je kontraindikované (pozri časť 4.3). Je potrebné sa vyvarovať podávaniu razagilínu pacientom so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene. Na začiatku liečby razagilínom u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene je potrebná zvýšená opatrnosť. Pri progresii poruchy funkcie pečene z mierneho na stredne ťažký stupeň sa má terapia ukončiť (pozri časť 4.4).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek: U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania.

**4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok (uvedených v časti 6.1).

Súčasná liečba s inými inhibítormi monoaminooxidázy (IMAO) (vrátane liekov alebo prírodných prípravkov, ktoré nie sú viazané na lekársky predpis, ako je Ľubovník bodkovaný) alebo s petidínom (pozri časť 4.5). Po ukončení liečby razagilínom sa má počkať aspoň 14 dní pred začatím liečby inhibítormi MAO alebo petidínom. Razagilín je kontraindikovaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene.

**4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Razagilín sa nemá podávať súčasne s fluoxetínom alebo fluvoxamínom (pozri časť. 4.5). Po ukončení liečby fluoxetínom sa má počkať aspoň 5 týždňov pred začatím liečby razagilínom. Po ukončení liečby razagilínom sa má počkať aspoň 14 dní pred začatím liečby fluoxetínom a fluvoxamínom.

U pacientov liečených dopamínovými agonistami a/alebo pri inej dopamínergnej liečbe môže vzniknúť porucha kontroly impulzov. Podobné hlásenia týkajúce sa poruchy kontroly impulzov boli zaznamenané po uvedení razagilínu na trh. Pacienti majú byť pravidelne monitorovaní kvôli rozvinutiu porúch kontroly impulzov. Pacientov a ich ošetrujúcich je potrebné upozorniť na prejavy v správaní pri poruchách kontroly impulzov, ktoré boli pozorované u pacientov liečených razagilínom vrátane prípadov nutkania, obsesívnych myšlienok, patologického hráčstva, zvýšeného libida, hypersexuality, impulzívneho správania sa, chorobného utrácania alebo nakupovania.

Vzhľadom na to, že razagilín zosilňuje účinky levodopy, nežiaduce účinky levodopy sa môžu zvýšiť a už existujúca dyskinéza zhoršiť. Znížením dávky levodopy sa môžu zmierniť tieto nežiaduce účinky.

Pri súčasnom užívaní razagilínu a levodopy boli zaznamenané hypotenzívne účinky. Pacienti s Parkinsonovou chorobou sú obzvlášť vystavení nežiaducemu účinku hypotenzie kvôli pretrvávajúcim ťažkostiam pri chôdzi.

Neodporúča sa súčasné užívanie razagilínu a dextrometorfánu alebo takých sympatomimetík, ktoré sú prítomné v nosových a perorálnych dekongestívach ako ani liekov na nádchu, ktoré obsahujú efedrín alebo pseudoefedrín (pozri časť 4.5).

Výskyt prípadov melanómu počas programu klinického vývoja upriamil pozornosť na možné spojenie s razagilínom. Zozbierané údaje naznačujú, že Parkinsonova choroba a nie žiaden konkrétny liek je spojená so zvýšeným rizikom rakoviny kože (nie výlučne melanómu). Akékoľvek podozrivé poškodenie kože má prehodnotiť špecialista.

Pri začatí liečby razagilínom je potrebná zvýšená opatrnosť u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene. Je potrebné vyvarovať sa podávaniu razagilínu pacientom so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene. Liečba razagilínom sa má ukončiť v prípade, že sa porucha funkcie pečene zhorší z mierneho na stredne ťažký stupeň (pozri časť 5.2).

**4.5 Liekové a iné interakcie**

Medzi neselektívnymi inhibítormi MAO a inými liekmi dochádza k mnohým známym interakciám.

Razagilín sa nesmie podávať spolu s inými inhibítormi MAO (vrátane liekov alebo prírodných prípravkov, ktoré nie sú viazané na lekársky predpis, ako je Ľubovník bodkovaný), pretože nastáva riziko neselektívnej inhibície MAO, ktorá môže spôsobiť hypertenznú krízu (pozri časť 4.3).

Vážne nežiaduce reakcie boli zaznamenané pri súčasnom podávaní petidínu a inhibítorov MAO vrátane iných selektívnych inhibítorov MAO-B. Súčasné podávanie razagilínu a petidínu je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Boli zaznamenané liekové interakcie pri súčasnom podávaní inhibítorov MAO a sympatomimetík. Vzhľadom na inhibičnú aktivitu razagilínu voči MAO sa neodporúča súčasné používanie razagilínu a takých sympatomimetík aké sú prítomné v nosových a perorálnych dekongestívach alebo liekov na nádchu, ktoré obsahujú efedrín alebo pseudoefedrín (pozri časť 4.4).

Boli zaznamenané liekové interakcie pri súčasnom podaní dextrometorfánu a neselektívnych inhibítorov MAO. Vzhľadom na inhibičnú aktivitu razagilínu voči MAO sa súčasné podávanie razagilínu a dextrometorfánu neodporúča (pozri časť 4.4).

Je potrebné vyvarovať sa súčasnému podávaniu razagilínu s fluoxetínom alebo fluvoxamínom

(pozri časť 4.4).

Závažné nežiaduce reakcie boli hlásené pri súčasnom užívaní selektívnych inhibítorov spätného vychytávania serotonínu (SSRI), SNRI, tricyklických a tetracyklických antidepresív a inhibítorov MAO. Vzhľadom na inhibičnú aktivitu razagilínu voči MAO sa antidepresíva majú podávať so zvýšenou opatrnosťou.

U pacientov s Parkinsonovou chorobou dlhodobo liečených levodopou vo forme adjuvantnej terapie, sa nepreukázal klinicky signifikantný efekt liečby levodopou na klírens razagilínu.

*In vitro* štúdie metabolizmu preukázali, že cytochróm P450 1A2 (CYP1A2) je hlavným enzýmom zodpovedným za metabolizmus razagilínu. Súčasné podávanie razagilínu s ciprofloxacínom (inhibítorom CYP1A2) zvýšilo AUC razagilínu o 83%. Súčasné podávanie razagilínu s teofylínom (substrátom CYP1A2) neovplyvnilo farmakokinetiku ani jednej z látok. Vzhľadom na to, účinné inhibítory CYP1A2 môžu zmeniť plazmatickú koncentráciu razagilínu a majú sa podávať s opatrnosťou.

U fajčiacich pacientov je riziko zníženia plazmatickej koncentrácie razagilínu vzhľadom na indukciu metabolizujúceho enzýmu CYP1A2.

*In vitro* štúdie preukázali, že razagilín v koncentrácii 1 µg/ml (čo zodpovedá hladine, ktorá je 160 násobok priemeru Cmax ~ 5,9-8,5 ng/ml u pacientov s Parkinsonovou chorobou po viacnásobnom podaní 1 mg razagilínu) neinhiboval izoenzýmy cytochrómu P450, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 a CYP4A. Tieto výsledky dokazujú, že nie je pravdepodobné, aby razagilín v terapeutických koncentráciách signifikantne interferoval so substrátmi týchto enzýmov.

Súčasné podávanie razagilínu a entakapónu zvýšilo klírens perorálne podávaného razagilínu o 28%.

*Interakcie tyramín/razagilín:* Výsledky piatich záťažových štúdií (u dobrovoľníkov a pacientov s Parkinsonovou chorobou) spolu s výsledkami domáceho monitorovania krvného tlaku po jedle (u 464 pacientov, ktorým bolo podávané 0,5 alebo 1 mg razagilínu denne alebo placebo ako adjuvantná terapia k levodope počas 6 mesiacov bez obmedzenia tyramínu) a fakt, že neboli zaznamenané žiadne interakcie medzi tyramínom a razagilínom dokazujú, že razagilín sa môže bezpečne používať bez dietetického obmedzenia tyramínu.

**4.6 Gravidita a laktácia**

Nie sú dostupné žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku razagilínu. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj (pozri časť 5.3). Pri predpisovaní lieku gravidným ženám je potrebná opatrnosť.

Experimentálne údaje preukázali, že razagilín inhibuje sekréciu prolaktínu, a teda môže inhibovať laktáciu. Nie je známe, či sa razagilín vylučuje do ľudského materského mlieka. Pri podávaní dojčiacim ženám je potrebná opatrnosť.

**4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Pacienti majú byť obozretní ohľadom ovládania nebezpečných strojov vrátane vedenia vozidiel, až kým si nebudú dostatočne istí, že Rasagiline Accord ich už nežiaduco neovplyvňuje.

**4.8 Nežiaduce účinky**

Celkovo 1361 pacientov bolo liečených razagilínom v klinickom programe počas 3076,4 pacientských rokov. V dvojito zaslepených placebom kontrolovaných štúdiách bolo 529 pacientov liečených razagilínom v dávke 1 mg/deň počas 212 pacientských rokov a placebo bolo podané 539 pacientom počas 213 pacientských rokov.

*Monoterapia*

Nižšie uvedený zoznam obsahuje nežiaduce reakcie, u ktorých bol v placebom kontrolovaných štúdiách zaznamenaný vyšší výskyt u pacientov, ktorým bol podávaný 1 mg razagilínu denne (razagilínová skupina n=149, placebo skupina n=151).

Nežiaduce reakcie s aspoň 2% rozdielom oproti placebu sú vyznačené *kurzívou.*

V zátvorkách je uvedený výskyt nežiaducich reakcií (% pacientov) v poradí razagilínová skupina oproti placebu.

Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa frekvencie výskytu na základe nasledujúcej konvencie: veľmi časté (≥1/10), časté (≥1/100 až <1/10), menej časté (≥1/1000 až <1/100), zriedkavé (≥1/10 000 až <1/1000), veľmi zriedkavé (<1/10 000).

|  |
| --- |
| **Infekcie a nákazy**  Časté: *chrípka (4,7% oproti 0,7%)* |
| **Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)**  Časté: rakovina kože (1,3% oproti 0,7%) |
| **Poruchy krvi a lymfatického systému**  Časté: leukopénia (1,3% oproti 0%) |
| **Poruchy imunitného systému**  Časté: alergia (1,3% oproti 0,7%) |
| **Poruchy metabolizmu a výživy** |
| Menej časté: znížená chuť do jedla (0,7% oproti 0%) |
| **Psychické poruchy**  Časté: *depresia (5,4% oproti 2%)*, halucinácie (1,3% oproti 0,7%) |
| **Poruchy nervového systému**  Veľmi časté*: bolesť hlavy (14,1% oproti 11,9%)*  Menej časté: cerebrovaskulárna príhoda (0,7% oproti 0%) |
| **Poruchy oka**  Časté: *konjuktivitída (2,7% oproti* *0,7%)* |
| **Poruchy ucha a labyrintu**  Časté: vertigo (2,7% oproti 1,3%) |
| **Poruchy srdca a srdcovej činnosti**  Časté: angína pectoris (1,3% oproti 0%);  Menej časté: infarkt myokardu (0,7% oproti 0%) |
| **Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína**  Časté: *rinitída* (*3,4% oproti 0,7*%) |
| **Poruchy gastrointestinálneho traktu**  Časté*:* flatulencia (1,3% oproti 0%) |
| **Poruchy kože a podkožného tkaniva**  Časté: *dermatitída* (*2,0% oproti 0%*)  Menej časté: vezikulobulózny exantém (0,7% oproti 0%) |
| **Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva**  Časté: *muskuloskeletálna bolesť (6,7% oproti 2,6%), bolesť krku (2,7% oproti 0%)*, artritída (1,3% oproti 0,7 %)  0.7%) |
| **Poruchy obličiek a močových ciest** |
| Časté: nutkanie na močenie (1,3% oproti 0,7%) |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania Časté: horúčka (2,7% oproti 1,3%), *celkový pocit choroby (2% oproti 0%)* |

*Adjuvantná terapia*

Nižšie uvedený zoznam obsahuje nežiaduce reakcie, ktorých výskyt bol zaznamenaný vo vyššej miere v placebom kontrolovaných štúdiách u pacientov, ktorým bol podávaný 1 mg razagilínu denne (razagilínová skupina n=380, placebo skupina n=388). V zátvorkách je uvedený výskyt nežiaducich reakcií (% pacientov) v poradí razagilínová skupina oproti placebu.

Nežiaduce reakcie s aspoň 2% rozdielom oproti placebu sú vyznačené *kurzívou.*

Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa frekvencie výskytu na základe konvencie: veľmi časté (≥1/10), časté (≥1/100, <1/10), menej časté (≥1/1000, <1/100), zriedkavé (≥1/10 000, <1/1000), veľmi zriedkavé (<1/10 000).

|  |
| --- |
| **Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)**  Menej časté: kožný melanóm (0,5% oproti 0,3%) |
| **Poruchy metabolizmu a výživy**  Časté: znížená chuť do jedla (2,4% oproti 0,8%) |
| **Psychické poruchy**  Časté: halucinácie (2,9% oproti 2,1%), abnormálne sny (2,1% oproti 0,8%)  Menej časté: zmätenosť (0,8% oproti 0,5%) |
| **Poruchy nervového systému**  Veľmi časté*: dyskinézia (10,5% oproti 6,2%)*  Časté: dystónia (2,4% oproti 0,8%), syndróm karpálneho tunela (1,3% oproti 0%), porucha rovnováhy  (1,6% oproti 0,3%)  Menej časté: cerebrovaskulárna príhoda (0,5% oproti 0,3%) |
| **Poruchy srdca a srdcovej činnosti**  Menej časté: angína pectoris (0,5% oproti 0%) |
| **Poruchy ciev**  Časté: *ortostatická hypotenzia (3,9% oproti 0,8%)* |
| **Poruchy gastrointestinálneho traktu**  Časté: *bolesť brucha* (*4,2% oproti 1,3%*), *zápcha (4,2% oproti 2,1%)*, *nauzea a vracanie*  *(8,4% oproti 6,2%)*, sucho v ústach (3,4% oproti 1,8%) |
| **Poruchy kože a podkožného tkaniva**  Časté: vyrážka (1,1% oproti 0,3%) |
| **Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva**  Časté: artralgia (2,4% oproti 2,1%), bolesť krku (1,3% oproti 0,5%) |
| **Laboratórne a funkčné vyšetrenia**  Časté: *zníženie telesnej hmotnosti (4,5% oproti 1,5%)* |
| **Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu**  Časté: pád (4,7% oproti 3,4%) |

Parkinsonova choroba je sprevádzaná halucináciami a zmätenosťou. Po uvedení razagilínu na trh boli tieto príznaky pozorované aj u pacientov s Parkinsonovou chorobou, ktorí boli liečení razagilínom.

Je známy výskyt závažných nežiaducich účinkov pri súčasnom používaní SSRI, SNRI, tricyklických, tetracyklických antidepresív a inhibítorov MAO. Po uvedení razagilínu na trh boli zaznamenané prípady serotonínového syndrómu  ktorý sa prejavuje agitáciou, zmätenosťou, rigiditou, horúčkou a kŕčovými zášklbmi svalov (myoklonom) u pacientov liečených antidepresívami/SNRI súčasne s razagilínom.

V klinických štúdiach razagilínu nebolo povolené súčasné používanie fluoxetínu alebo fluvoxamínu s razagilínom, avšak bolo povolené súčasné použitie razagilínu s nasledujúcimi antidepresívami v uvedených dávkach: amitriptylín ≤ 50 mg/denne, trazodón ≤ 100 mg/denne, citalopram ≤ 20 mg/denne, sertralín ≤ 100 mg/denne a paroxetín ≤ 30 mg/denne. Neboli zaznamenané žiadne prípady serotonínového syndrómu v razagilínovom klinickom programe, v ktorom 115 pacientov súčasne užívalo razagilín a tricyklické antidepresíva a 141 pacientov užívalo razagilín a SSRI/SNRI.

Po uvedení razagilínu na trh boli u pacientov užívajúcich razagilín hlásené prípady zvýšeného krvného tlaku, vrátane zriedkavých prípadov hypertenznej krízy spojenej s užitím neznámeho množstva na tyramín bohatých potravín.

Boli zaznamenané liekové interakcie pri súčasnom podávaní inhibítorov MAO a sympatomimetík.

Po uvedení razagilínu na trh bol hlásený jeden prípad zvýšeného krvného tlaku u pacienta užívajúceho tetryzolíniumchlorid na vazokonstrikciu očných ciev popri užívaní razagilínu.

Poruchy kontroly impulzov

Patologické hráčstvo, zvýšené libido, hypersexualita, kompulzívne míňanie alebo nakupovanie, záchvatové prejedanie a kompulzívne prejedanie sa môžu vyskytnúť u pacientov liečených dopamínovými agonistami a/alebo pri inej dopamínergnej liečbe. Poruchy kontroly impulzov podobného charakteru boli hlásené po uvedení razagilínu na trh, ktoré taktiež zahŕňali nutkanie, obsesívne myšlienky a impulzívne správanie (pozri časť 4.4)

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v [Prílohe V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Predávkovanie**

Predávkovanie: Hlásené symptómy z predávkovania razagilínom v rozsahu dávok od 3 mg do 100 mg zahŕňajú dysfóriu, hypomániu, hypertenznú krízu a serotonínový syndróm.

Predávkovanie môže byť spojené s významnou inhibíciou MAO-A aj MAO-B. V štúdii bola podaná zdravým dobrovoľníkom jednorazová dávka 20 mg/deň a v 10-dňovej štúdii bolo podané zdravým dobrovoľníkom 10 mg/deň. Nežiaduce účinky boli mierneho až stredne ťažkého stupňa a neboli dôsledkom liečby razagilínom. V štúdii so zvyšovaním dávky u pacientov dlhodobo liečených levodopou, ktorým bol podávaný razagilín v dávke 10 mg/deň, boli zaznamenané kardiovaskulárne nežiaduce účinky (vrátane hypertenzie a posturálnej hypotanzie), čo vyústilo do prerušenia terapie. Tieto symptómy sú podobné príznakom pozorovaným pri neselektívnych inhibítoroch MAO.

Neexistuje žiadne špecifické antidotum. V prípade predávkovania majú byť pacienti monitorovaní a má byť stanovená vhodná symptomatická a podporná terapia.

**5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

**5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antiparkinsoniká, Inhibítory monoaminooxidázy typu B.

ATC kód: N04BD02

*Mechanizmus účinku:*

Dokázalo sa, že razagilín je účinný ireverzibilný selektívny inhibítor MAO-B, ktorý môže spôsobiť zvýšenie extracelulárnych hladín dopamínu v striate. Zvýšená hladina dopamínu a následné zvýšenie dopaminergnej aktivity pravdepodobne sprostredkováva priaznivé účinky razagilínu, ako sa ukázalo na modeloch dopaminergných motorických dysfunkcií.

1-aminoindan je aktívny hlavný metabolit a nie je inhíbitorom MAO-B.

*Klinické štúdie:*

Účinnosť razagilínu bola stanovená v troch štúdiách: ako monoterapeutická liečba v štúdii I a ako adjuvantná terapia k levodope v štúdiách II a III.

*Monoterapia:*

V randomizovanej štúdii I bolo 404 pacientom podané placebo (138 pacientov), 1 mg razagilínu denne (134 pacientov) alebo 2 mg razagilínu denne (132 pacientov) a boli liečení počas 26 týždňov, bez aktívneho komparátora.

V tejto štúdii bola hlavným kritériom účinnosti zmena oproti východiskovým hodnotám v celkovom skóre Unifikovanej hodnotiacej škály Parkinsonovej choroby (Unified Parkinson’s Disease Rating Scale, UPDRS, časti I-III). Rozdiel medzi priemernou zmenou medzi začiatkom a koncom terapie, t.j. 26 týždňov (metódou LOCF, Last Observation Carried Forward) bol štatisticky významný (UDPRS, časti I-III: pre razagilín 1 mg v porovnaní s placebom -4,2; 95% IS [-5,7; -2,7], p<0,0001; pre razagilín 2 mg v porovnaní s placebom -3,6; 95% IS[-5,0; -2,1], p<0,0001; UDPRS Motor, časť II: pre razagilín 1 mg v porovnaní s placebom –2,7; 95% IS [-3,87; -1,55], p<0,0001; pre razagilín 2 mg v porovnaní s placebom –1,68; 95% IS [-2,85; -0,51], p=0,0050). Účinok bol zrejmý, aj keď jeho rozsah bol mierny v tejto populácii pacientov s miernym ochorením. Pri hodnotení škálou PD- QUALIF bol účinok na kvalitu života signifikantný a prínosný.

*Adjuvantná terapia:*

V randomizovanej štúdii II, bolo pacientom podané placebo (229 pacientov), alebo 1 mg razagilínu denne (231 pacientov) alebo inhibítor katechol-O-metyltransferázy (COMT), entakapón 200 mg spolu so stanovenými dávkami levodopy (LD)/ inhibítora dekarboxylázy (227 pacientov) a boli liečení počas 18 týždňov. V randomizovanej štúdii III bolo pacientom podané placebo (159 pacientov), 0,5 mg razagilínu denne (164 pacientov) alebo 1 mg razagilínu denne (149 pacientov) a boli liečení počas 26 týždňov. V oboch štúdiách bola hlavným kritériom účinnosti zmena priemerného počtu hodín strávených v „OFF“ stave v priebehu dňa medzi začiatkom a ukončením terapie (stanovená z domácich „24- hodinových“ denníkov vedených 3 dni pred každou návštevou lekára).

V štúdii II, priemerný rozdiel v počte hodín času „OFF“ v porovnaní s placebom bol -0,78 h, 95% IS [-1,18; -0,39], p=0,0001. Celkový priemerný denný pokles času „OFF“ bol podobný v skupine, ktorej bol podávaný entakapón (-0,80 h, 95% SI[-1,20; -0,41], p<0,0001) a v skupine, ktorej bol podávaný razagilín v dávke 1 mg. V štúdii III, priemerný rozdiel v porovnaní s placebom bol -0,94 h, 95% SI [- 1,36; -0,51], p<0,0001. Štatisticky významné zlepšenie v porovnaní s placebom sa preukázalo aj v skupine s dávkou 0,5 mg razagilínu, hoci rozsah zlepšenia bol menší. Význam týchto výsledkov pre dosiahnutie primárneho konečného ukazovateľa účinnosti bol potvrdený skupinou dodatočných štatistických modelov a bol dokázaný v troch skupinových analýzach (Intention-to-treat (ITT), na protokol a na ukončené prípady).

Sekundárne kritériá účinnosti zahŕňali celkové zhodnotenie zlepšenia stavu vyšetrujúcim, škálou Denných Aktivít (Activities of Daily Living, ADL) v čase OFF a motorickou UPDRS v čase ON. Razagilín vykazoval štatisticky významný prínos v porovnaní s placebom.

**5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

*Absorpcia:* Razagilín sa vstrebáva rýchlo a dosahuje maximálnu plazmatickú koncentráciu (Cmax) za približne 0,5 hodiny. Absolútna biologická dostupnosť jednorazovej dávky razagilínu je približne 36%. Jedlo nemá vplyv na tmax razagilínu, aj keď Cmax a expozícia (AUC) boli znížené o približne 60% a 20% v tomto poradí, keď bol liek podaný s jedlom s vysokým obsahom tuku. Pretože AUC nie je výrazne ovplyvnené jedlom, razagilín sa môže podávať s jedlom aj bez jedla.

*Distribúcia:* Priemerný objem distribúcie po podaní jednorazovej intravenóznej dávky razagilínu je 243 l. Väzba na plazmatické proteíny po podaní jednorazovej perorálnej dávky 14C razagilínu je približne 60 až 70%.

*Metabolizmus:* Razagilín sa pred vylúčením skoro úplne biotransformuje v pečeni. Razagilín sa metabolizuje dvoma hlavnými cestami: N-dealkyláciou a/alebo hydroxyláciou so vznikom: 1- aminoindanu, 3-hydroxy-N-propargyl-1 aminoindanu a 3-hydroxy-1-aminoindanu. *In vitro* experimenty dokazujú, že obe metabolické cesty razagilínu závisia od systému cytochrómu P 450, pričom najdôležitejšiu úlohu v metabolizme razagilínu zohráva izoenzým CYP1A2. Konjugácia razagilínu a jeho metabolitov je takisto dôležitá cesta eliminácie so vznikom glukuronidov.

*Exkrécia:* Perorálne podaný 14C razagilín sa eliminuje hlavne močom (62,6%), sekundárne stolicou (21,8%) a celková eliminácia predstavuje 84,4% dávky v priebehu 38 dní. Menej ako 1% razagilínu sa vylúči močom v nezmenenej forme.

*Linearita/nelinearita:* Farmakokinetika razagilínu je lineárna v rozmedzí dávky 0,5-2 mg. Polčas rozpadu je 0,6-2 hodiny.

Charakteristika podľa ochorení pacientov

Pacienti s poruchou funkcie pečene: u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene sa AUC zvýšilo o 80% a Cmax o 38%. U pacientov so stredne ťažkým poruchou funkcie pečene sa AUC zvýšilo o 568% a Cmax o 83% (pozri časť 4.4).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek: farmakokinetické vlastnosti razagilínu u pacientov s miernou (CLcr 50-80 ml/min) a stredne ťažkou (CLcr 30-49 ml/min) poruchou funkcie obličiek boli podobné ako u zdravých osôb.

**5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní a reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Razagilín nepreukazoval genotoxický potenciál *in vivo* a vo viacerých *in vitro* systémoch používajúcich baktérie alebo hepatocyty. Pri metabolickej aktivácii razagilín indukoval nárast chromozomálnych aberácii pri koncentráciách s nadmernou cytotoxicitou, ktoré sú nedosiahnuteľné pri klinickom použití.

Pri systémovej expozícii u potkanov razagilín nebol karcinogénny pri 84 - 339-násobkoch očakávanej plazmatickej expozície u ľudí v dávke 1 mg/deň. U myší bol pozorovaný zvýšený výskyt kombinovaného bronchiálneho/alveolárneho adenómu a/alebo karcinómu pri systémovej expozícii pri 144 - 213-násobkoch očakávanej plazmatickej expozície u ľudí v dávke 1 mg/deň.

**6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

**6.1 Zoznam pomocných látok**

Mikrokryštalická celulóza

Kukuričný škrob

Predželatínovaný kukuričný škrob

Mastenec

Stearylfumaran sodný

**6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

**6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

**6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

**6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Al/Al blistre, priehľadný, PVC/PE/PVdC-Al blister

Veľkosti balenia po 7, 10, 28, 30, 60,100 alebo 112 tabliet.

HDPE fľaše s PP skrutkovacím uzáverom bezpečným pred deťmi s obsahom vysúšadla (silikagel).

Veľkosť balenia po 30 tabliet.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

**6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

**7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Accord Healthcare Limited

Sage House, 319, Pinner Road,

North Harrow, Middlesex, HA1 4HF,

Veľká Británia

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

27/0497/15-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

December 2015