

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Riluzol PMCS 50 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 50 mg riluzolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Takmer biele okrúhle bikonvexné filmom obalené tablety, s priemerom 8 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Riluzol PMCS je indikovaný na predĺženie života, alebo obdobia bez nutnosti mechanickej ventilácie pacientov s amyotrofickou laterálnou sklerózou (ALS).

Klinické štúdie preukázali, že riluzol predlžuje prežívanie pacientov s ALS (pozri časť 5.1). Prežívanie bolo definované ako čas, ktorý pacienti žili bez nutnosti intubácie z dôvodov mechanickej ventilácie, či tracheostómie. Neexistuje dôkaz, že riluzol má terapeutický účinok na motorické funkcie, pľúcne funkcie, fascikulácie, svalovú silu a motorické symptómy. Nepreukázala sa účinnosť riluzolu v pokročilých štádiách ALS.

Bezpečnosť a účinnosť riluzolu sa sledovala len pri ALS. Riluzol sa preto nemá podávať pri iných formách neuromotorických ochorení.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu riluzolom môže zahájiť len špecialista so skúsenosťami v terapii neuromotorických ochorení.

Dávkovanie

Odporúčaná denná dávka pre dospelých alebo starších pacientov je 100 mg (50 mg každých 12 hodín). Od zvýšenej dávky sa nedá očakávať významnejšie zlepšenie účinku.

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrická populácia

Vzhľadom na nedostatok údajov o bezpečnosti a účinnosti riluzolu u detí alebo dospievajúcich s neurodegeneratívnymi ochoreniami sa užívanie riluzolu u pediatrickej populácie neodporúča.

Porucha funkcie obličiek

Neodporúča sa užívať riluzol u pacientov s poruchou funkcie obličiek, keďže u týchto pacientov sa štúdie s opakovaným podávaním dávok neuskutočnili (pozri časť 4.4).

Starší ľudia

Z farmakokinetických údajov nevyplývajú žiadne zvláštne pokyny pre užívanie riluzolu u starších pacientov.

Porucha funkcie pečene
Pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2.

Spôsob podávania
Perorálne podávanie.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
Ochorenie pečene alebo východiskové hodnoty pečeňových transamináz vyššie ako 3-násobok hornej hranice normy.
Gravidné a dojčiace pacientky.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Porucha funkcie pečene

U pacientov s anamnézou abnormálnej pečeňovej funkcie, alebo pri miernom zvýšení sérových transamináz (ALT/SGPT; AST/SGOT, do 3-násobku hornej hranice normy (ULN)), bilirubínu a/alebo gamaglutamyltransferázy (GMT), sa musí riluzol predpisovať s opatrnosťou. Východiskové zvýšenie niektorých pečeňových testov (najmä zvýšený bilirubín) úplne vylučuje podanie riluzolu (pozri časť 4.8).

Vzhľadom na riziko hepatitídy sa pred zahájením a v priebehu terapie riluzolom musia kontrolovať hladiny sérových transamináz, vrátane ALT. Počas prvých troch mesiacov liečby sa musí mesačne kontrolovať hladina ALT, potom až do konca prvého roku terapie každé 3 mesiace a v ďalšom období periodicky. Častejšie kontroly hladín ALT sú potrebné u pacientov, u ktorých došlo k zvýšeniu hladín ALT.

Pri vzostupe hladín ALT na viac ako 5-násobok hornej hranice normy sa má liečba riluzolom prerušiť. Neexistujú skúsenosti so znížením dávky alebo opätovným podaním u pacientov so vzostupom ALT na 5-násobok hornej hranice normy. V takejto situácii sa neodporúča pacientom znovu podávať riluzol.

Neutropénia

Pacienti musia byť upozornení, aby hlásili akékoľvek febrilné ochorenie svojmu lekárovi. Správa o febrilnom ochorení musí viesť lekára okamžite ku kontrole počtu bielych krviniek a pri neutropénii k prerušeniu podávania riluzolu (pozri časť 4.8).

Intersticiálna choroba pľúc

U pacientov liečených riluzolom boli hlásené prípady intersticiálnej choroby pľúc, niektoré z nich boli závažné (pozri časť 4.8). Ak sa objavia príznaky ako suchý kašeľ a/alebo dyspnoe, je potrebné vykonať snímkovanie hrudníka, a v prípade zistení pripomínajúcich intersticiálnu chorobu pľúc (napr. obojstranné difúzne pľúcne opacity) okamžite prerušiť liečbu riluzolom. Po prerušení liečby a nasadení symptomatickej liečby príznaky vo väčšine hlásených prípadov ustúpili.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa štúdie s opakovaným podávaním dávok neuskutočnili (pozri časť 4.2).

Riluzol PMCS 50 mg filmom obalené tablety obsahuje sodík.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej obalenej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne klinické štúdie na vyhodnotenie interakcií riluzolu s inými liekmi.

Štúdie *in vitro* s ľudskými pečeňovými mikrozomálnymi preparátmi ukazujú, že hlavným izoenzýmom, ktorý sa zapája do iniciálneho oxidatívneho metabolizmu riluzolu, je CYP 1A2.

Inhibítory CYP 1A2 (napr. kofeín, diklofenak, diazepam, nicergolín, klomipramín, imipramín, fluvoxamín, fenacetín, teofylín, amitriptylín a chinolóny) môžu potenciálne znížiť rýchlosť vylučovania riluzolu, kým látky stimulujúce CYP 1A2 (napr. cigaretový dym, potraviny pripravované na drevenom uhlí, rifampicín a omeprazol) môžu rýchlosť vylučovania zvýšiť.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

U gravidných žien je riluzol kontraindikovaný (pozri časti 4.3 a 5.3). Klinické skúsenosti s podávaním riluzolu gravidným ženám sú nedostatočné.

Dojčenie

U dojčiacich žien je riluzol kontraindikovaný (pozri časti 4.3 a 5.3). Nie je známe, či riluzol prechádza aj do ľudského mlieka.

Fertilita

Sledovanie fertility potkanov ukázalo pri podávaní dávky 15 mg/kg/deň (dávka vyššia než terapeutická) mierne narušenie reprodukčného chovania a fertility, pravdepodobne v dôsledku sedácie a letargie.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pacientov treba upozorniť na možnosť závratov alebo vertiga a odporučiť im, aby nevedli vozidlo a neobsluhovali stroje, v prípade, že sa tieto príznaky vyskytnú.

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V klinických štúdiách vo fáze III u pacientov liečených riluzolom na ALS boli najčastejšie hlásené nežiaduce účinky asténia, nauzea a abnormálne testy pečenej funkcie.

Zoznam nežiaducich účinkov

Frekvencia uvedených nežiaducich účinkov je definovaná použitím nasledujúcich pravidiel: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

Poruchy krvi a lymfatického systému

Menej časté: anémia

Neznáme: závažná neutropénia (pozri časť 4.4)

Poruchy imunitného systému

Menej časté: anafylaktoidné reakcie, angioedém

Poruchy nervového systému

Časté: bolesť hlavy, závraty, parestézia okolo úst a somnolencia

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Časté: tachykardia

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Menej časté: intersticiálna choroba pľúc (pozri časť 4.4)

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Veľmi časté: nauzea

Časté: diareja, abdominálna bolesť, vracanie

Menej časté: pankreatitída

Poruchy pečene a žlčových ciest

Veľmi časté: abnormálne testy pečeňových funkcií*. V rámci 3 mesiacov po začatí liečby s riluzolom sa obvykle objavila zvýšená hladina alanínaminotransferázy. Takéto zvýšenie bolo obvykle dočasné, a ak liečba pokračovala, hladiny po 2 až 6 mesiacoch poklesli na menej ako 2-násobok ULN.

Tieto zvýšenia sa mohli spájať so žltackou. U pacientov (n=20) z klinických štúdií so zvýšenou hladinou ALT na viac ako 5-násobok ULN sa liečba prerušila a vo väčšine prípadov v priebehu 2 až 4 mesiacov sa hladiny vrátili na menej ako dvojnásobok ULN (pozri časť 4.4).

Neznáme: hepatitída

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Neznáme: vyrážka

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Veľmi časté: asténia

Časté: bolesť

* Údaje zo štúdie naznačujú, že ázijskí pacienti môžu byť náchylnejší na abnormality testov pečeňových funkcií – 3,2 % (194/5995) ázijských pacientov a 1,8 % (100/5641) belochov.

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 na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

V ojedinelých prípadoch sa pozorovali neurologické a psychické symptómy, akútna toxická encefalopatia so stuporom, kómou a methemoglobinémiou.

Liečba pri predávkovaní je symptomatická a podporná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: iné liečivá na centrálnu nervovú sústavu, ATC kód: N07XX02.

Mechanizmus účinku

Napriek tomu, že patogenéza ALS nie je úplne objasnená, predpokladá sa, že pri tomto ochorení hrá úlohu v bunkovej smrti glutamát (primárny excitačný neurotransmitter v centrálnej nervovej sústave). Predpokladaným účinkom riluzolu je inhibícia spracovania glutamátu. Presný mechanizmus účinku ale nie je jasný.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

V štúdií bolo randomizovaných 155 pacientov do skupiny s riluzolom v dávke 100 mg/deň (50 mg 2-krát denne) alebo do skupiny s placebom a pacienti boli sledovaní počas 12 až 21 mesiacov.

Prežívanie, definované rovnako ako je uvedené v druhom odstavci časti 4.1, bolo v skupine liečenej riluzolom signifikantne dlhšie, v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo. Medián doby prežívania dosiahol 17,7 mesiacov pre riluzol oproti 14,9 mesiacov pre placebo.

V štúdií, zameranej na stanovenie dávkovacieho rozsahu, bolo 959 pacientov s ALS, randomizovaných do jednej zo štyroch terapeutických skupín: riluzol 50, 100, 200 mg/deň alebo placebo a sledovanie trvalo 18 mesiacov. U pacientov liečených riluzolom v dávke 100 mg/deň bolo prežívanie výrazne dlhšie v porovnaní s pacientami užívajúcimi placebo. Účinok dávky 50 mg/deň sa štatisticky výrazne nelíšil od placeba a účinok 200 mg/deň bol v zásade porovnateľný s dávkou 100 mg/deň. Medián doby prežívania dosiahol 16,5 mesiaca pri riluzole v dávke 100 mg/deň a 13,5 mesiaca pri placebe.

V štúdiu s paralelnými skupinami, vytvorenými na stanovenie účinnosti a bezpečnosti riluzolu u pacientov v neskorom štádiu tohto ochorenia, sa doba prežívania a motorické funkcie pri liečbe riluzolom signifikantne nelíšili od placeba. V tejto štúdiu bolo percento pľúcnej vitálnej kapacity u väčšiny pacientov menšie ako 60 %.

V dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdiu navrhutej pre hodnotenie účinnosti a bezpečnosti riluzolu u japonských pacientov bolo 204 pacientov randomizovaných do skupiny s riluzolom 100 mg/deň (50 mg 2-krát denne) alebo do skupiny s placebom a boli sledovaní po dobu 18 mesiacov. V tejto štúdiu bola účinnosť hodnotená podľa neschopnosti samostatnej chôdze, straty funkcie horných končatín, tracheostómie, potreby umelej ventilácie, vyživovacej trubice alebo smrti. Prežívanie bez tracheostómie u pacientov liečených riluzolom sa od placeba významne nelíšilo. Možnosť tejto štúdie odhaliť rozdiely medzi liečenými skupinami bola však nízka. Meta-analýzy zahrňujúce túto štúdiu a vyššie popísané štúdie ukazujú menej významný účinok riluzolu na prežitie v porovnaní s placebom, aj keď rozdiely zostali štatisticky významné.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika riluzolu sa sledovala u zdravých dobrovoľníkov (mužov) po jednorazovom perorálnom podaní riluzolu 25 až 300 mg a po opakovanom perorálnom podaní 25 až 100 mg riluzolu 2-krát denne. Plazmatické hladiny stúpajú lineárne s dávkou a farmakokinetický profil nie je závislý od dávky. Pri opakovanom podávaní (10 dní liečby dávkou 50 mg 2-krát denne) sa nezmenený riluzol kumuloval v plazme zhruba na 2-násobok a rovnovážny stav (steady state) sa dosiahol za menej ako 5 dní.

Absorpcia

Riluzol sa po perorálnom podaní rýchle absorbuje, s dosiahnutím maximálnych plazmatických hladín v priebehu 60 až 90 minút ($C_{max} = 173 \pm 72$ (SD) ng/ml). Absorbujú sa okolo 90 % podanej dávky s absolútnou hodnotou biologickej dostupnosti 60 ± 18 %.

Rýchlosť a stupeň absorpcie sa znižuje pri súčasnom podaní jedál s vysokým obsahom tuku (pokles C_{max} o 44 % a AUC o 17 %).

Distribúcia

Riluzol sa extenzívne distribuuje do celého tela a potvrdilo sa, že prestupuje hematoencefalickou bariérou. Distribučný objem riluzolu je približne 245 ± 69 l (3,4 l/kg). Riluzol sa na 97 % viaže na bielkoviny a to hlavne na sérový albumín a lipoproteíny.

Biotransformácia

Hlavný plazmatický komponent predstavuje nezmenený riluzol, ktorý je do veľkej miery metabolizovaný cytochrómom P450 s následnou glukuronidáciou. Štúdie *in vitro* s ľudským pečevným extraktom ukázali, že cytochróm P450 1A2 je hlavným izoenzýmom, zúčastňujúcim sa metabolizmu riluzolu. Metabolity zistené v moči sú 3 fenolové deriváty, jeden ureidový derivát a nezmenený riluzol.

Primárna metabolická dráha riluzolu je počiatočná oxidácia cytochrómom P450 1A2, pričom vzniká N-hydroxy-riluzol (RPR112512), hlavný aktívny metabolit riluzolu. Tento metabolit sa rýchlo konjuguje na O-glukuronidy a N-glukuronidy.

Eliminácia

Polčas vylúčovania kolíše od 9 do 15 hodín. Riluzol sa vylučuje hlavne močom. Celková exkrécia močom predstavuje asi 90 % dávky. Glukuronidy tvoria viac než 85 % močových metabolitov.

V moči sa zistili len 2 % riluzolu v nezmenenej forme.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Po jednorazovej perorálnej dávke 50 mg riluzolu nie je vo farmakokinetických parametroch významný rozdiel medzi pacientmi so strednou alebo ťažkou chronickou renálnou insuficienciou (klírens kreatinínu medzi 10 a 50 ml/min) a zdravými dobrovoľníkmi.

Starší ľudia

Farmakokinetické parametre riluzolu po niekoľkonásobnom podaní dávky (4,5 dní liečby pri 50 mg riluzolu 2-krát denne) nie sú u starších pacientov (>70 rokov) ovplyvnené.

Porucha funkcie pečene

AUC riluzolu po jednorazovej perorálnej dávke 50 mg sa zvýši asi 1,7-násobne u pacientov s miernou chronickou pečevnou insuficienciou a asi 3-násobne u pacientov so strednou chronickou pečevnou insuficienciou.

Rasa

Klinická štúdia vykonaná s cieľom zhodnotiť farmakokinetiku riluzolu a jeho metabolitu N-hydroxyriluzolu po opakovanom perorálnom podávaní dvakrát denne počas 8 dní 16 zdravým dospelým mužom Japoncom a 16 belochom, preukázala v skupine Japoncov nižšiu expozíciu riluzolu (C_{max} 0,85 [90 % CI 0,68-1,08] a AUC_{inf} 0,88 [90 % CI 0,69-1,13]) a podobnú expozíciu metabolitu. Klinický význam týchto zistení nie je známy.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Riluzol nevykazuje žiadny karcinogénny potenciál v pokusoch na potkanoch alebo na myšiach.

Konvenčné genotoxické testy uskutočnené s riluzolom boli negatívne. Testy s hlavným aktívnym metabolitom riluzolu vykázali pozitívne výsledky dvoch testov *in vitro*. Intenzívne testovanie siedmich ďalších štandardov *in vitro* a *in vivo* nepreukázalo žiadny genotoxický potenciál metabolitu. Na základe týchto údajov a berúc do úvahy negatívne štúdie karcinogenézy riluzolu na myšiach a potkanoch, genotoxický účinok tohto metabolitu sa nepovažuje u ľudí za relevantný.

Redukcia parametrov červených krviniek a/alebo zmeny pečevných parametrov, sa nezávisle zaznamenali v štúdiách subakútnej a chronickej pečevovej toxicity na potkanoch a opiciach. Na psoch sa pozorovala hemolytická anémia.

V štúdiu jednorazovej toxicity sa zistila absencia *corpora lutea* na ováriách liečených potkaních samíc vo vyššej incidencii než na kontrolných potkaních samiciach. Tieto ojedinelé nálezy sa nezistili v žiadnej inej štúdiu alebo na inom druhu.

Všetky uvedené výsledky sa zistili pri dávkach, ktoré boli 2 - 10-krát vyššie než dávky používané u ľudí (100 mg/deň).

Na gravidných potkaních samiciach sa zistilo, že ¹⁴C-riluzol prechádza placentou do plodu.

U potkanov riluzol znížil pravdepodobnosť gravidity a počtu nidácií pri expozícii najmenej dvakrát ako je systémová expozícia u ľudí podstupujúcich klinickú liečbu. V reprodukčných štúdiách na zvieratách neboli pozorované žiadne malformácie.

Počas laktácie sa u potkaních samíc sa zistila prítomnosť ¹⁴C -riluzolu v mlieku.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

fosforečnan vápenatý, bezvodý
granulovaná mikrokryštalická celulóza
sodná soľ kroskarmelózy
koloidný oxid kremičitý, bezvodý
stearát horečnatý

Filmová vrstva:

hypromelóza
oxid titaničitý (E171)
makrogol 400

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

OPA/Al/PVC/Al blister alebo OPA/Al/PVC/Al blister umožňujúci oddelenie jednotlivej dávky, škatuľa.

Veľkosť balenia: 10, 30, 50, 56, 60, 90 a 100 filmom obalených tabliet.
(1x10, 3x10, 5x10, 4x14 alebo 8x7, 6x10, 9x10 a 10x10 filmom obalených tabliet).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

PRO.MED.CS Praha a.s.,
Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

06/0664/11-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 27. októbra 2011
Dátum posledného predĺženia registrácie: 4. septembra 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2023