

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Riluzol PMCS 50 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje riluzolum 50 mg.
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.
Téměř bílé, kulaté, bikonvexní potahované tablety o průměru 8 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Riluzol PMCS je indikován k prodloužení života nebo období bez nutnosti mechanické ventilace nemocných s amyotrofickou laterální sklerózou (ALS).
V klinických studiích se prokázalo, že riluzol prodlužuje přežívání nemocných s ALS (viz bod 5.1). Přežití bylo definováno jako doba, po kterou pacienti přežívali bez intubace z důvodu mechanické ventilace a bez tracheostomie. Neexistují důkazy o tom, že by riluzol měl terapeutický vliv na motorické funkce, plicní funkce, fascikulace, svalovou sílu a motorické symptomy. Neprokázala se účinnost riluzolu v pozdních stádiích ALS.
Bezpečnost a účinnost riluzolu byla hodnocena pouze u ALS. Riluzol proto nelze podávat u jiných forem onemocnění motorického neuronu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu riluzolem může zahájit pouze specialista se zkušeností s terapií onemocnění motorického neuronu.

Dávkování

Doporučená denní dávka u dospělých nebo starších pacientů je 100 mg (50 mg každých 12 hodin). Od zvýšení denní dávky nelze očekávat významnější zlepšení účinku.

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Riluzol se nedoporučuje k použití v pediatrické populaci z důvodu nedostatku údajů o bezpečnosti a účinnosti riluzolu při neurodegenerativních onemocněních vyskytujících se u dětí nebo dospívajících.

Porucha funkce ledvin

Riluzol se nedoporučuje k léčbě nemocných s poruchou renálních funkcí, neboť studie s opakovaným podáváním dávek u této populace nebyly provedeny (viz bod 4.4).

Starší pacienti

Z farmakokinetických údajů nevyplývají žádné zvláštní pokyny pro použití riluzolu u této populace.

Porucha funkce jater
Viz body 4.3, 4.4 a 5.2.

Způsob podání
Perorální podání.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
Jaterní onemocnění nebo výchozí hodnoty jaterních transamináz vyšší, než je trojnásobek horní hranice normálu.

Pacientky, které jsou těhotné nebo kojí.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Porucha funkce jater

Riluzol je třeba předepisovat s opatrností u nemocných s anamnézou abnormální jaterní funkce nebo u pacientů s mírným zvýšením sérových hladin transamináz (ALT/SGPT; AST/SGOT do hodnoty trojnásobku horní hranice normálu, ULN-upper limit of the normal range), bilirubinu a/nebo gamaglutamyltransferázy (GGT). Výchozí zvýšení některých jaterních testů (zvláště zvýšený bilirubin) zcela vylučuje podání riluzolu (viz bod 4.8).

Kvůli riziku hepatitidy mají být před zahájením a v průběhu terapie riluzolem stanovovány sérové transaminázy včetně ALT. ALT je třeba kontrolovat během prvních tří měsíců terapie každý měsíc a dále každé 3 měsíce do konce prvního roku terapie. V dalším období jsou vhodné periodické kontroly. Častější kontroly hladin ALT jsou nutné u nemocných, u kterých došlo ke zvýšení hladin ALT. Při vzestupu hladin ALT na více než pětinašobek ULN je nutno terapii riluzolem přerušit. Nejsou zkušenosti se snížením dávky nebo s opakovaným nasazením u pacientů se vzestupem ALT na pětinašobek ULN. U těchto pacientů se nedoporučuje znovu zahájit podávání riluzolu.

Neutropenie

Pacienty je třeba upozornit, aby hlásili jakékoliv febrilní onemocnění svému lékaři. Zpráva o febrilním onemocnění musí lékaře okamžitě vést k vyšetření počtu leukocytů a v případě neutropenie k přerušení podávání riluzolu (viz bod 4.8).

Intersticiální plicní onemocnění

U pacientů léčených riluzolem byly hlášeny případy výskytu intersticiálního plicního onemocnění, z nichž některé byly závažné (viz bod 4.8). Pokud se vyskytnou respirační příznaky, jako je suchý kašel a/nebo dyspnoe, je třeba provést radiografické vyšetření hrudníku a v případě nálezu naznačujícího intersticiální plicní onemocnění (tj. bilaterální difúzní zastínění plic) má být riluzol okamžitě vysazen. Ve většině hlášených případů příznaky odezněly po ukončení podávání přípravku a po symptomatické léčbě.

Porucha funkce ledvin

Studie s opakovaným podáváním dávek u pacientů s poruchou renálních funkcí nebyly provedeny (viz bod 4.2).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Klinické studie hodnotící interakce riluzolu s jinými léčivými přípravky nebyly provedeny. Studie *in vitro* s použitím lidských jaterních mikrosomálních preparátů ukazují, že hlavním isoenzymem, který je zapojen do iniciálního oxidativního metabolismu riluzolu, je CYP 1A2. Inhibitory CYP 1A2 (např. kofein, diklofenak, diazepam, nicergolin, klomipramin, imipramin, fluvoxamin, fenacetin, theofylin, amitriptylin a chinolony) mohou potenciálně snížit rychlost vylučování riluzolu, zatímco induktory CYP 1A2 (např. cigaretový kouř, potraviny připravované na dřevěném uhlí, rifampicin a omeprazol) mohou rychlost vylučování zvýšit.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Riluzol je kontraindikován v těhotenství (viz body 4.3 a 5.3). Klinické zkušenosti s podáváním riluzolu gravidním ženám chybí.

Kojení

Riluzol je kontraindikován u kojících žen (viz body 4.3 a 5.3). Není známo, zda riluzol přechází do lidského mateřského mléka.

Fertilita

Studie fertility u laboratorních potkanů odhalily mírnou poruchu reprodukčního chování a fertility v dávkách 15 mg/kg/den (což převyšuje terapeutickou dávku), pravděpodobně v důsledku sedace a letargie.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacienty je nutno upozornit na možnost závratí nebo vertiga a doporučit jim, aby při výskytu těchto příznaků neřídili ani neobsluhovali stroje.

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

V klinických studiích fáze III prováděných u pacientů s ALS léčených riluzolem byly nejčastějšími nežádoucími účinky astenie, nauzea a abnormální výsledky jaterních testů.

Seznam nežádoucích účinků

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti za použití následujících pravidel: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Poruchy krve a lymfatického systému

Méně časté: anemie

Není známo: těžká neutropenie (viz bod 4.4)

Poruchy imunitního systému

Méně časté: anafylaktoidní reakce, angioedém

Poruchy nervového systému

Časté: bolest hlavy, závrať, parestezie kolem úst a somnolence

Srdeční poruchy

Časté: tachykardie

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Méně časté: intersticiální plicní onemocnění (viz bod 4.4)

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté: nauzea

Časté: průjem, bolest břicha, zvracení

Méně časté: pankreatitida

Poruchy jater a žlučových cest

Velmi časté: abnormální výsledky jaterních testů*. Zvýšení alaninaminotransferázy se většinou objevilo během 3 měsíců po začátku terapie riluzolem; obvykle bylo přechodné, a pokud léčba

pokračovala, hladiny se po 2 až 6 měsících vrátily na hodnotu pod dvojnásobek ULN. Tato zvýšení mohou být doprovázena žloutenkou. U pacientů (n=20) v klinických studiích s hodnotami ALT zvýšenými více než pětinásobně nad ULN byla léčba přerušena a hladiny během 2 až 4 měsíců ve většině případů opět poklesly na méně než dvojnásobek ULN (viz bod 4.4).

Není známo: hepatitida

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté: astenie

Časté: bolest.

* Údaje ze studií ukázaly, že pacienti asijské rasy mohou být náchylnější k abnormalitám testů jaterních funkcí – 3,2 % (194/5995) pacientů asijské rasy a 1,8 % (100/5641) pacientů kavkazské rasy.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

V ojedinělých případech byly zaznamenány neurologické a psychiatrické symptomy, akutní toxická encefalopatie se stuporem, kóma a methemoglobinemie.

V případě předávkování je terapie symptomatická a podpůrná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná léčiva nervového systému, ATC kód: N07XX02.

Mechanismus účinku

Přestože není patogeneze ALS úplně objasněna, předpokládá se, že glutamát (primární excitační neurotransmitter v centrální nervové soustavě) hraje roli v buněčné smrti u tohoto onemocnění. Předpokládaným účinkem riluzolu je inhibice procesů, do kterých je zapojen glutamát. Mechanismus účinku není jasný.

Klinická účinnost a bezpečnost

Ve studii bylo randomizováno 155 pacientů do skupiny s riluzolem v dávce 100 mg/den (50 mg dvakrát denně) nebo do skupiny s placebem. Pacienti byli sledováni po dobu 12 až 21 měsíců. Přežití definované v druhém odstavci bodu 4.1, bylo ve skupině léčené riluzolem signifikantně delší ve srovnání s pacienty léčenými placebem. Medián doby přežití byl 17,7 měsíce u riluzolu oproti 14,9 měsíce u placeba.

Ve studii, která sloužila ke stanovení dávkovacího rozmezí, bylo 959 pacientů s ALS randomizováno do jedné ze čtyř terapeutických skupin: riluzol v dávce 50, 100, 200 mg/den nebo placebo, sledování trvalo 18 měsíců. U pacientů léčených riluzolem v dávce 100 mg/den bylo přežití výrazně delší ve srovnání s pacienty léčenými placebem. Účinek dávky 50 mg/den nebyl statisticky významný proti placebu a účinek dávky 200 mg/den byl v podstatě srovnatelný s dávkou 100 mg/den. Medián doby přežití se blížil 16,5 měsíce pro riluzol v dávce 100 mg/den proti 13,5 měsíce pro placebo.

Ve studii s paralelními skupinami, vytvořenými ke stanovení účinnosti a bezpečnosti riluzolu u pacientů v pozdním stadiu tohoto onemocnění, se doba přežití a motorická funkce při terapii riluzolem signifikantně nelišila od placeba. V této studii bylo procento vitální kapacity u většiny pacientů menší než 60 %.

Ve dvojité zaslepené placebem kontrolované studii navržené ke zhodnocení účinnosti a bezpečnosti riluzolu u japonských pacientů byli 204 pacienti randomizováni do skupiny s riluzolem v dávce 100 mg/den (50 mg dvakrát denně) nebo do skupiny s placebem a byli sledováni po dobu 18 měsíců. V této studii byla účinnost hodnocena podle neschopnosti samostatné chůze, ztráty funkce horních končetin, tracheostomie, potřeby umělé ventilace, výživy gastrickou sondou nebo úmrtí. Přežívání bez tracheostomie u pacientů léčených riluzolem se významně nelišilo od placeba. Nicméně možnost této studie odhalit rozdíly mezi léčenými skupinami byla nízká. Metaanalýzy zahrnující tuto studii a výše popsané studie ukazují méně výrazný účinek riluzolu na přežití v porovnání k placebu, ačkoliv rozdíly zůstaly statisticky významné.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika riluzolu byla sledována u zdravých dobrovolníků mužů po jednorázovém perorálním podání dávky 25 až 300 mg a po opakovaném perorálním podání dávky 25 až 100 mg dvakrát denně. Plazmatické hladiny vzrůstají lineárně s dávkou a farmakokinetický profil je na dávce nezávislý. Při opakovaném podávání (10 dní léčby dávkou 50 mg dvakrát denně) se nezměněný riluzol kumuluje v plazmě zhruba do dvojnásobku a ustálený stav je dosažen za méně než 5 dní.

Absorpce

Riluzol je po perorálním podání rychle absorbován s maximálními plazmatickými koncentracemi za 60 až 90 minut ($C_{\max}=173 \pm 72$ (SD) ng/ml). Absorbováno je 90 % podané dávky s absolutní hodnotou biologické dostupnosti 60 ± 18 %.

Rychlost a stupeň absorpce se snižují při současném podání s jídlem s vysokým obsahem tuku (pokles C_{\max} o 44 % a pokles AUC o 17 %).

Distribuce

Riluzol je extenzivně distribuován do celého těla a prokázalo se, že prostupuje hematoencefalickou bariérou. Distribuční objem riluzolu je přibližně 245 ± 69 l (3,4 l/kg). Riluzol je z 97 % vázán na bílkoviny a váže se hlavně na sérový albumin a lipoproteiny.

Biotransformace

Hlavní plazmatickou komponentu představuje nezměněný riluzol, který je z velké míry metabolizován cytochromem P450 a následně glukuronizován. Studie s lidskými jaterními preparáty *in vitro* prokázaly, že cytochrom P450 1A2 je hlavním isoenzymem účastnícím se metabolismu riluzolu. Metabolity zjištěné v moči jsou 3 fenolové deriváty, jeden ureidový derivát a nezměněný riluzol. Primární cesta metabolismu riluzolu je iniciální oxidace cytochromem P450 1A2 za vzniku hlavního aktivního metabolitu riluzolu N-hydroxyriluzol (RPR112512). Ten je poté rychle konjugován s glukuronidem na O- a N-glukuronidy.

Eliminace

Poločas eliminace kolísá od 9 do 15 hodin. Riluzol je vylučován hlavně močí. Celková močová exkrece představuje kolem 90 % dávky. Glukuronidy tvoří více než 85 % močových metabolitů. Pouze 2 % dávky riluzolu byla v moči zjištěna ve formě nezměněného přípravku.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

Po jednorázové perorální dávce 50 mg riluzolu není ve farmakokinetických parametrech významný rozdíl mezi pacienty se středně těžkou nebo těžkou chronickou renální insuficiencí (clearance kreatininu mezi 10 a 50 ml.min⁻¹) a zdravými dobrovolníky.

Starší pacienti

Farmakokinetické parametry riluzolu po opakovaném podání dávky (4,5 dne léčby při 50 mg riluzolu dvakrát denně) nejsou u starších pacientů (>70 let) ovlivněny.

Porucha funkce jater

AUC riluzolu se po jednorázové perorální dávce 50 mg zvýší asi 1,7násobně u pacientů s lehkou chronickou jaterní insuficiencí a asi trojnásobně u pacientů se středně těžkou chronickou jaterní insuficiencí.

Rasa

Klinická studie provedená kvůli hodnocení farmakokinetiky riluzolu a jeho metabolitu N-hydroxyriluzolu po opakovaném perorálním podání dvakrát denně po dobu 8 dnů 16 zdravým dospělým japonským mužům a 16 mužům kavkazské rasy ukázala u japonské skupiny nižší expozici riluzolu (C_{max} 0,85 [90% CI 0,68-1,08] a AUC_{inf} 0,88 [90% CI 0,69-1,13]) a podobnou expozici jeho metabolitu. Klinický význam těchto výsledků není znám.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Riluzol nevykázal žádný kancerogenní potenciál u potkanů ani u myší.

Standardní genotoxické testy prováděné s riluzolem byly negativní. Testy s hlavním aktivním metabolitem riluzolu dávaly pozitivní výsledky u dvou *in vitro* testů. Intenzivní testování v sedmi dalších standardních *in vitro* nebo *in vivo* testech neprokázalo žádný genotoxický potenciál metabolitu. Na základě těchto údajů a při uvážení negativních výsledků studií kancerogenity riluzolu u myší a potkanů není považován genotoxický účinek metabolitu za významný u člověka.

Zhoršení parametrů erytrocytů a/nebo porucha jaterních funkcí byly nezávisle zaznamenány u studií na subakutní a chronickou jaterní toxicitu u potkanů a opic. U psů byla pozorována hemolytická anemie.

Ve studii jednorázové toxicity byla popsána absence *corpora lutea* v ovariích léčených samic potkanů s vyšší incidencí než u kontrolních potkanů. Tyto izolované nálezy nebyly zjištěny v žádné jiné studii nebo u jiného druhu.

Všechny tyto nálezy byly zjištěny při dávkách, které byly 2-10krát vyšší než dávka používaná u člověka, tj. 100 mg/den.

U březích samic potkanů byl zjištěn přechod riluzolu, značeného ^{14}C , přes placentu do plodu. U samic potkanů riluzol snižoval počet gravidit a počet implantací vajíčka při expozičních hladinách nejméně dvakrát vyšších, než je systémová expozice u člověka při terapeutických dávkách. V průběhu reprodukčních studií se zvířaty nebyly zjištěny malformace.

U samic potkanů s laktací byl riluzol značený ^{14}C zjištěn v mateřském mléce.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Hydrogenfosforečnan vápenatý
Granulovaná mikrokrytalická celulóza
Sodná sůl kroskarmelosy
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát

Potahová vrstva:

Hypromelosa
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol 400

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

OPA/Al/PVC//Al blistr, krabička.

Velikost balení: 10, 30, 50, 56, 60, 90 nebo 100 potahovaných tablet.

(1×10, 3×10, 5×10, 4×14 nebo 8×7, 6×10, 9×10 a 10×10 potahovaných tablet.)

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

06/152/12-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 29. 2. 2012

Datum posledního prodloužení registrace: 15. 2. 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

10. 2. 2018