

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Riluzol PMCS 50 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 50 mg riluzolum.

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 50 mg 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, či tracheostomie. Neexistují důkazy o tom, že by riluzol měl 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 studována pouze u ALS. Riluzol proto nelze podávat u jiných forem onemocnění motorického neuronu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčení riluzolem může zahájit pouze specialista se zkušeností v terapii onemocnění motorického neuronu.

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

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

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

Starší pacienti: Z farmakokinetických údajů nevyplývají žádné zvláštní pokyny pro použití riluzolu u těchto pacientů.

Nemocní s poruchou jaterních funkcí: (viz bod 4.3, bod 4.4 a bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.

Jaterní onemocnění nebo výchozí hodnoty jaterních testů vyšší než je trojnásobek horní hranice normy.

Pacientky, které jsou těhotné nebo kojí.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Jaterní poškození: Riluzol je třeba s opatrností předepisovat 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 normy (ULN - upper limit of the normal range), bilirubinu a/nebo gama glutamyl transferázy (GGT). Výchozí zvýšení některých jaterních testů (zvláště zvýšený bilirubin) zcela vylučuje podání riluzolu (viz bod 4.8).

Kvůli riziku hepatitidy by před zahájením a v průběhu terapie riluzolem měly být stanovovány sérové transaminázy včetně ALT. ALT je vhodné 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 novým podáním u pacientů se vzestupem ALT na pětinašobek ULN. U těchto pacientů se nedoporučuje znovu zahájit podávání riluzolu.

Neutropenie: Pacienty je třeba upozornit, aby hlásili jakékoli febrilní onemocnění svému lékaři. Zpráva o febrilním onemocnění musí lékaře okamžitě vést k vyšetření počtu bílých krvinek 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 potíže s dýcháním, jako je suchý kašel a/nebo dyspnoe, mělo by být provedeno radiografické vyšetření hrudníku a v případě nálezu naznačujícího intersticiální plicní onemocnění (tj. bilaterální difúzní zastínění plic) by měl být riluzol okamžitě vysazen. Ve většině hlášených případů příznaky odezněly po ukončení podávání přípravku a po symptomatické léčbě.

Porucha renálních funkcí: 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 prováděny.

Studie *in vitro* užívající lidské jaterní mikrosomální preparáty 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 poměr vylučování riluzolu, zatímco látky stimulující CYP 1A2 (např. cigaretový kouř, potraviny připravované na dřevěném uhlí, rifampicin a omeprazol) mohou poměr vylučování zvýšit.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Riluzol je kontraindikován (viz bod 4.3) v těhotenství (viz bod 5.3). Klinické zkušenosti s podáváním riluzolu gravidním ženám neexistují.

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

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 a neobsluhovali stroje.

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

4.8 Nežádoucí účinky

V klinické studii III. fáze prováděné u pacientů s ALS léčených riluzolem byly nejčastějšími nežádoucími účinky astenie, nauzea a zvýšení jaterních testů. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti za použití následujících pravidel: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$, $<1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$, $<1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$, $<1/1\ 000$), 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 ospalost

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: pankreatitis

Poruchy jater a žlučových cest

Velmi časté: zvýšení jaterních testů*. Zvýšení alanin aminotransferázy 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: hepatitis

Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání

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.

4.9 Předávkování

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

V případě předávkování je terapie symptomatická a podpůrná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: ostatní léky pro nervový systém, ATC kód: N07XX02.

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 zpracování glutamátu. Mechanismus účinku není jasný.

Klinické studie

Ve studii bylo randomizováno 155 pacientů do skupiny s riluzolem 100 mg/den (50 mg dvakrát denně) nebo do skupiny s placebem. Pacienti byli sledováni po dobu 12 až 21 měsíců. Přežívání, definované stejně jako v druhém odstavci sekce 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 50, 100, 200 mg/den nebo placebo, sledování trvalo 18 měsíců. U nemocných 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 placebo a účinek 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 nemocných 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 pro hodnocení účinnosti a bezpečnosti riluzolu u japonských pacientů byli 204 pacienti randomizováni do skupiny s riluzolem 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 smrti. Přežívání bez tracheostomie u pacientů léčených riluzolem se významně nelišilo od placeba. Nicméně možnost této studie odhalit rozdíly mezi léčenými skupinami byla nízká. Meta-analýzy zahrnující tuto studii a výše popsané studie ukazují méně výrazný účinek riluzolu na přežití v porovnání k placebo, ačkoliv rozdíly zůstaly statisticky významné.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika riluzolu byla sledována u zdravých dobrovolníků mužů po jednorázovém perorálním podání 25 až 300 mg a po opakovaném perorálním podání 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 %.

Procento 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.

Metabolismus

Hlavní plazmatickou komponentu představuje nezměněný riluzol, který je z velké míry metabolizován cytochromem P450 a následně glukuronizován. Studie s lidským jaterním extraktem *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.

Nejdůležitější cesta metabolismu je iniciální oxidace riluzolu cytochromem P450 1A2 na hlavní aktivní metabolit riluzolu N-hydroxy-riluzol (RPR112512). Ten je poté rychle glukuronokongugován na O- a N-glukuronidy.

Vylučování

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

Pacienti s poruchou renálních funkcí: po jednorázové perorální dávce 50 mg riluzolu není ve farmakokinetických parametrech významný rozdíl mezi pacienty se střední nebo těžkou chronickou renální insuficiencí (clearance kreatininu mezi 10 a 50 ml.min⁻¹) a zdravými dobrovolníky.

Starší pacienti: farmakokinetické parametry riluzolu po několikanásobném podání dávky (4,5 dne léčby při 50 mg riluzolu dvakrát denně) nejsou u starších pacientů (> 70 roků) ovlivněny.

Pacienti s poruchou jaterních funkcí: AUC riluzolu se po jednorázové perorální dávce 50 mg zvýší asi 1,7násobně u pacientů s mírnou chronickou jaterní insuficiencí a asi trojnásobně u pacientů se střední chronickou jaterní insuficiencí.

Rasa: klinická studie provedena 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 míru expozice riluzolu (C_{\max} 0,85 [90% CI 0,68-1,08] a AUC_{inf} 0,88 [90% CI 0,69-1,13]) a stejnou míru expozice jeho metabolitu. Klinický význam těchto výsledků není znám.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Riluzol nevykázal žádný karcinogenní potenciál ani 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 zkoušení u sedmi dalších standardních *in vitro* nebo *in vivo* testů neprokázalo žádný genotoxický potenciál metabolitu. Na základě těchto údajů a při uvážení negativních výsledků studií karcinogenity riluzolu u myší a potkanů není považován genotoxický účinek metabolitu za významný u člověka.

Zhoršení parametrů červených krvinek 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 potkaních samic ve vyšší incidenci 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 lidí, tj. 100 mg/den.

Sledování fertility potkanů ukázalo při podávání dávky 15 mg/kg/den (dávka vyšší než terapeutická) mírné narušení reprodukčního chování a fertility, pravděpodobně v důsledku sedace a letargie.

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 v dávkových hladinách nejméně dvakrát vyšších, než je systémová expozice u lidí s terapeutickými dávkami. 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

Mikrokrytalická celulóza

Sodná sůl karboxymetylškrobu

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety:

Hypromelosa

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol 400

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a velikost balení

OPA/Al/PVC a Al blistr, krabička.

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

(1x10, 3x10, 5x10, 4x14 nebo 8x7, 6x10, 9x10 a 10x10 potahovaných tablet.)

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

06/152/12-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

29.2.2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

1.8.2015