

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Sclefic 50 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg riluzola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Bele ali skoraj bele, ovalne in bikonveksne filmsko obložene tablete z oznako RL 50 na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Sclefic je indicirano za podaljšanje življenja ali časa do mehanične ventilacije pri bolnikih z amiotrofično lateralno sklerozo (ALS).

Klinična preskušanja so dokazala, da riluzol podaljša preživetje bolnikov z ALS (glejte poglavje 5.1). Preživetje je bilo opredeljeno kot obdobje, ki ga bolniki preživijo brez intubacije za mehanično ventilacijo in brez traheotomije.

Ni dokazov, da bi imel riluzol terapevtski učinek na motorično funkcijo, delovanje pljuč, fascikulacije, mišično moč ali motorične simptome. Prav tako ni dokazano, da bi bil učinkovit v poznih stadijih ALS.

Varnost in učinkovitost riluzola sta raziskani le pri ALS, zato se ga ne sme uporabljati pri bolnikih s katerokoli drugo obliko bolezni motoričnega nevrona.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z Sclefic 50 mg filmsko obložene tablete sme uvesti le zdravnik specialist, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolezni motoričnega nevrona.

Odmerjanje

Priporočeni dnevni odmerek za odrasle in starejše je 100 mg (50 mg na 12 ur). Od večjih dnevnih odmerkov ni pričakovati bistveno večje koristi.

Posebne populacije

Okvarjeno delovanje ledvic

Riluzola ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic, ker pri tej populaciji niso bile opravljene študije s ponavljajočimi se odmerki (glejte poglavje 4.4).

Starejši

Na podlagi farmakokinetičnih podatkov ni posebnih navodil za uporabo riluzola v tej populaciji.

Okvarjeno delovanje jeter

Glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2.

Pediatrična populacija

Riluzola ni priporočljivo uporabljati pri pediatrični populaciji, zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti riluzola pri katerikoli nevrodegenerativni bolezni otrok in mladostnikov.

Način uporabe

peroralna uporaba

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Bolezen jeter ali izhodiščna raven transaminaz več kot 3-kratna zgornja normalna meja.

Bolnice, ki so noseče ali dojijo.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi*Okvara jeter:*

Riluzol je treba previdno predpisati bolnikom z anamnezo nenormalnega delovanja jeter in bolnikom z rahlo zvišanimi ravnmi serumskih transaminaz (AST/SGPT, AST/SGOT do 3-kratna zgornja normalna meja (ZNM)), bilirubina in/ali gama-glutamilttransferaze (GGT). Riluzola se ne sme uporabiti v primeru izhodiščnega zvišanja več testov jetrne funkcije (zlasti zvišanega bilirubina) (glejte poglavje 4.8).

Zaradi tveganja hepatitisa je treba pred zdravljenjem z riluzolom in med njim kontrolirati serumske transaminaze, vključno z ALT. ALT je treba prve 3 mesece zdravljenja kontrolirati vsak mesec, preostanek prvega leta vsake 3 mesece, pozneje pa v rednih presledkih. Kontrole ALT morajo biti pogostejše pri bolnikih, ki se jim pojavi zvišanje ALT.

Če se raven ALT zviša na 5-kratno ZNM, je treba zdravljenje z riluzolom prekiniti. Z zmanjšanjem odmerka ali ponovno uporabo zdravila pri bolnikih, ki se jim je pojavilo zvišanje ALT na 5-kratno ZNM, ni izkušenj. Ponovne uporabe riluzola takšnih bolnikih ni mogoče priporočiti.

Nevtropenija:

Bolnikom je treba posebej naročiti, da morajo svojega zdravnika obvestiti o vsaki febrilni bolezni. V primeru febrilne bolezni mora zdravnik kontrolirati belo krvno sliko; če ta pokaže nevtropenijo, mora zdravljenje z riluzolom prekiniti (glejte poglavje 4.8).

Intersticijska bolezen pljuč:

Med zdravljenjem z riluzolom so bili opisani primeri intersticijske bolezni pljuč; nekateri od njih so bili hudi (glejte poglavje 4.8). Če se pojavijo simptomi na dihalih, npr. suh kašelj ali dispneja, je treba narediti rentgenogram prsnega koša. Če izvid nakazuje intersticijsko bolezen pljuč (npr. obojestranska difuzna zasenčenja pljuč), je treba zdravljenje z riluzolom nemudoma prekiniti. V večini opisanih primerov so simptomi po prenehanju uporabe zdravila in simptomatskem zdravljenju izginili.

Okvara ledvic:

Študij s ponavljajočimi se odmerki pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic ni bilo (glejte poglavje 4.2).

Pomožna snov*Natrij*

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na filmsko obloženo tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Kliničnih študij za oceno medsebojnih delovanj riluzola z drugimi zdravili ni bilo.

Študije *in vitro* z uporabo človeških jetrnih mikrosomov kažejo, da je CYP 1A2 glavni izoencim, vključen v začetno oksidativno presnovo riluzola. Zaviralci CYP 1A2 (npr. kofein, diklofenak, diazepam, nicergolin, klomipramin, imipramin, fluvoksamin, fenacetin, teofilin, amitriptilin in kinoloni) bi lahko upočasnili izločanje riluzola, induktorji CYP 1A2 (npr. cigaretni dim, hrana z žara, rifampicin in omeprazol) pa bi lahko izločanje riluzola pospešili.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravilo Sclefic je kontraindicirano med nosečnostjo (glejte poglavji 4.3 in 5.3). Kliničnih izkušenj z riluzolom pri nosečnicah ni.

Dojenje

Zdravilo Sclefic je kontraindicirano pri ženskah, ki dojijo (glejte poglavji 4.3 in 5.3).

Ni znano, ali se riluzol pri človeku izloča v materino mleko.

Plodnost

Študije plodnosti pri podganah so pokazale rahlo poslabšanje reproduktivne sposobnosti in plodnosti v odmerkih 15 mg/kg/dan (kar je več od terapevtskega odmerka), verjetno zaradi sedacije in letargije.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Bolnike je treba opozoriti na možnost omotice ali vrtoglavice in jim svetovati, naj ne vozijo in ne upravljajo strojev, če se jim pojavita ta simptoma.

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso bile izvedene.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V kliničnih študijah III. faze pri bolnikih z ALS, zdravljenih z riluzolom, so bili najpogosteje opisani neželeni učinki astenija, navzea in nenormalni izvidi testov jetrne funkcije.

Tabelarični pregled neželenih učinkov

Neželeni učinki na spodnjem seznamu so razvrščeni z oznakami pogostnosti po naslednji konvenciji: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), ni znano (ni mogoče oceniti na podlagi podatkov, ki so na voljo).

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			anemija	huda nevtropenija (glejte poglavje 4.4)
Bolezni imunskega sistema			anafilaktoidna reakcija, angioedem	
Bolezni živčevja		glavobol, omotica, peroralna parestezija, somnolenca		
Srčne bolezni		tahikardija		
Bolezni dihal, prsnega koša in			intersticijska bolezen pljuč	

mediastinalnega prostora			(glejte poglavje 4.4)	
Bolezni prebavil	navzea	diareja, bolečine v trebuhu, bruhanje	pankreatitis	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	nenormalni testi jetrnih funkcij			hepatitis
Bolezni kože in podkožja				izpuščaj
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija	bolečine		

Opis izbranih neželenih učinkov

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Zvišanje alanin-aminotransferaze se je po navadi pojavilo v 3 mesecih po začetku zdravljenja z riluzolom. Zvišanje je bilo po navadi prehodno in se je med nadaljevanjem zdravljenja v 2 do 6 mesecih vrnilo pod dvakratno ZNM. Takšno zvišanje lahko spremlja zlatenica. Bolnikom (n = 20), ki se jim je ALT v kliničnih študijah zvišala na več kot 5-kratno ZNM, so zdravljenje prekinili in ALT se je v večini primerov v 2 do 4 mesecih vrnila pod 2-kratno ZNM (glejte poglavje 4.4).

Podatki iz študij kažejo, da so azijski bolniki morda bolj nagnjeni k nenormalnim izvidom testov jetrne funkcije – zabeležili so jih pri 3,2 % (194/5995) azijskih bolnikov in pri 1,8 % (100/5641) bolnikov kavkaškega porekla.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

V posameznih primerih so zabeležili nevrološke in psihiatrične simptome, akutno toksično encefalopatijo s stuporjem, koma in methemoglobinemijo.

V primeru prevelikega odmerjanja mora biti zdravljenje simptomatsko in podporno.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila z delovanjem na živčevje. Oznaka ATC: N07XX02.

Mehanizem delovanja

Patogeneza ALS ni povsem razjasnjena, a domnevno je pri tej bolezni v odmiranje celic vpleten glutamat (glavni ekscitacijski nevrottransmitter v osrednjem živčevju).

Riluzol verjetno deluje z zavrtjem glutamatnih procesov. Način njegovega delovanja ni jasen.

Klinična učinkovitost in varnost

V preskušanju so 155 bolnikov randomizirali na prejemanje riluzola 100 mg/dan (50 mg dvakrat na dan) ali placebo in so jih spremljali do 12 do 21 mesecev. Preživetje, kot je opredeljeno v drugem odstavku poglavja 4.1, je bilo značilno daljše pri bolnikih, ki so dobivali riluzol, kot pri tistih, ki so dobivali placebo. Mediani čas preživetja je bil 17,7 mesecev z riluzolom in 14,9 mesecev s placebom.

V preskušanju za določitev odmerka so 959 bolnikov z ALS randomizirali v eno od štirih terapevtskih skupin: riluzol 50, 100, 200 mg na dan ali placebo; bolnike so spremljali 18 mesecev. Preživetje bolnikov, ki so dobivali 100 mg riluzola na dan, je bilo značilno daljše kot preživetje bolnikov, ki so dobivali placebo. Učinek 50 mg riluzola na dan se ni statistično značilno razlikoval od placeba, učinek 200 mg riluzola na dan pa je bil v bistvu primerljiv učinku odmerka 100 mg na dan. Mediani čas preživetja je bil s 100 mg riluzola na dan blizu 16,5 meseca, s placebom pa 13,5 meseca.

V študiji vzporednih skupin za oceno učinkovitosti in varnosti riluzola pri bolnikih s poznim stadijem bolezni se preživetje in motorična funkcija z uporabo riluzola nista značilno razlikovala od placeba. Večina bolnikov v tej študiji je imela vitalno kapaciteto manj kot 60 %.

V dvojno slepem, s placebom kontroliranim preskušanju za oceno učinkovitosti in varnosti riluzola pri japonskih bolnikih so 204 bolnike randomizirali na 100 mg riluzola na dan (50 mg dvakrat na dan) ali placebo in so jih spremljali 18 mesecev. V tej študiji so bila merila za presojo učinkovitosti nesposobnost za samostojno hojo, izguba funkcije zgornjih okončin, traheostomija, potreba po umetni ventilaciji, hranjenje po želodčni sondi in smrt. Preživetje brez traheostomije se med prejemniki riluzola in prejemniki placeba ni značilno razlikovalo. Vendar pa je bila moč te študije za odkritje razlik med terapevtskima skupinama majhna. Metaanaliza, ki je zajela tudi to in zgoraj opisane študije, je pokazala manj izrazit učinek riluzola na preživetje v primerjavi s placebom, čeprav so razlike ostale statistično značilne.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko riluzola so ocenili pri zdravih moških prostovoljcih po enkratnem peroralnem odmerku od 25 do 300 mg in po večkratnih peroralnih odmerkih od 25 do 100 mg dvakrat na dan. Koncentracija zdravila v plazmi se povečuje linearno z odmerkom, farmakokinetični profil pa ni odvisen od odmerka. Med uporabo večkratnih odmerkov (10-dnevno zdravljenje s 50 mg riluzola dvakrat na dan) se nespremenjeni riluzol kopiči v plazmi za približno 2-krat in stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo v manj kot 5 dneh.

Absorpcija

Riluzol se po peroralni uporabi hitro absorbira in doseže največjo koncentracijo v plazmi v 60 do 90 minutah ($C_{max} = 173 \pm 72$ ng/ml). Absorbira se približno 90 % odmerka in absolutna biološka uporabnost je 60 ± 18 %.

Delež in obseg absorpcije se zmanjšata, če je riluzol uporabljen z zelo mastnim obrokom (zmanjšanje C_{max} za 44 % in zmanjšanje AUC za 17 %).

Porazdelitev

Riluzol se porazdeli po telesu v velikem obsegu in ugotovljeno je, da prehaja skozi krvnomožgansko pregrado. Volumen porazdelitve riluzola je približno 245 ± 69 l (3,4 l/kg). Riluzol je približno 97 % vezan na beljakovine; veže se predvsem na serumski albumin in na lipoproteine.

Biotransformacija

Nespremenjeni riluzol je glavna komponenta zdravila v plazmi in se v velikem obsegu presnovi s citokromom P450 in z nadaljnjo glukuronidacijo. Študije *in vitro* z uporabo človeških jeter so pokazale, da je citokrom P450 1A2 glavni izoencim, vključen v presnovo riluzola. V urinu ugotovljeni presnovki so trije fenolni derivati, en ureido-derivat in nespremenjeni riluzol.

Glavna presnovna pot riluzola je oksidacija s citokromom P450 1A2, s katero nastane N-hidroksiriluzol (RPR112512), glavni aktivni presnovek riluzola. Ta presnovek se z glukuronokonjugacijo hitro spremeni v O- in N-glukuronide.

Izločanje

Eliminacijski razpolovni čas je do 9 do 15 ur. Riluzol se izloči v glavnem v urinu. Na račun celotnega izločanja v urinu gre približno 90 % odmerka. Glukuronidi predstavljajo več kot 85 % presnovkov v urinu. V urinu se nespremenjenega pojavi samo 2 % odmerka riluzola.

Posebne populacije

Okvarjeno delovanje ledvic:

Po enem samem peroralnem odmerku 50 mg riluzola se farmakokinetični parametri niso bistveno razlikovali med bolniki z zmerno ali hudo kronično ledvično insuficienco (očistek kreatinina med 10 in 50 ml/min) in zdravimi prostovoljci.

Starejši:

Farmakokinetični parametri riluzola po večkratnem odmerjanju (4,5 dni zdravljenja s 50 mg riluzola dvakrat na dan) pri starejših (> 70 let) niso bili spremenjeni.

Okvarjeno delovanje jeter:

Pri bolnikih z blago kronično jetrno insuficienco se AUC riluzola po enem peroralnem odmerku 50 mg poveča za približno 1,7-krat, pri bolnikih z zmerno kronično jetrno insuficienco pa za približno 3-krat.

Rasa:

Pri 16 zdravih japonskih moških in 16 odraslih moških kavkaškega porekla je bila opravljena klinična študija za oceno farmakokinetike riluzola in njegovega presnovka N-hidroksiriluzola po ponavljajoči se peroralni uporabi dvakrat na dan 8 dni. Pokazala je, da je bila v japonski skupini izpostavljenost riluzolu manjša (C_{max} 0,85 [90 % IZ 0,68–1,08] in AUC_{inf} 0,88 [90 % IZ 0,69–1,13]), izpostavljenost presnovku pa podobna. Klinični pomen teh rezultatov ni znan.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Riluzol ni pokazal kancerogenega potenciala ne pri podganah ne pri miših.

Standardni testi genotoksičnosti, opravljeni z riluzolom, so bili negativni. Testi z glavnim aktivnim presnovkom riluzola so dali pozitivne rezultate v dveh testih *in vitro*. Intenzivno testiranje s sedmimi drugimi standardnimi preizkusi *in vitro* ali *in vivo* ni pokazalo nobenega genotoksičnega potenciala presnovka. Na podlagi teh podatkov in upoštevanje negativne študije o kancerogenosti riluzola pri miših in podganah genotoksični učinek tega presnovka ni ocenjen kot pomemben za človeka.

Nekonsistentno so v študijah subakutne in kronične toksičnosti pri podganah in opicah opazili zmanjšanje parametrov rdečih krvnih celic in/ali spremembe jetrnih parametrov. Pri psih so zabeležili hemolitično anemijo.

V eni sami študiji toksičnosti so pri podganjih samicah, ki so dobivale riluzol, ugotovili odsotnost rumenih telesc v jajčnikih z večjo incidenco kot v kontrolni skupini. Tega izsledka niso zabeležili v nobeni drugi študiji in pri nobeni drugi živalski vrsti.

Vse te ugotovitve so zabeležili med uporabo odmerkov, ki so bili od 2- do 10-krat večji od odmerka 100 mg na dan pri človeku.

Pri brejih podganah so ugotovili prehajanje ^{14}C -riluzola skozi placento do ploda. Pri podganah je riluzol zmanjšal delež brejosti in število implantacij pri izpostavljenosti, ki je bila vsaj dvakrat tolikšna kot je sistemska izpostavljenost pri človeku med kliničnim zdravljenjem. V študijah reprodukcije pri živalih ni bilo zabeleženih malformacij.

Pri doječih podganah so ¹⁴C-riluzol odkrili v mleku.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

kalcijev hidrogenfosfat
predgelirani koruzni škrob
premreženi natrijev karmelozat
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat

Obloga tablete :

hipromeloza
makrogol 6000
titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Pretisni omoti (aluminij/aluminij): Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Pretisni omoti (aluminij/PVC): Pretisne omote shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila glede temperature.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Pretisni omoti (aluminij/aluminij) ali pretisni omoti (aluminij/PVC), velikosti pakiranj z 28, 30, 56 in 60 filmsko obloženimi tabletami.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

H/10/01400/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 22.01.2010

Datum zadnjega podaljšanja: 24.11.2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

15. 12. 2022