

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Alsemol 50 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg riluzola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

Bijele do gotovo bijele filmom obložene tablete u obliku kapsule, ukošenih bridova, s utisnutom oznakom "381" na jednoj strani i „G“ na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Alsemol je indiciran za produljenje života ili vremena do uvođenja mehaničke ventilacije u bolesnika s amiotrofičnom lateralnom sklerozom (ALS).

Indiciran je u odraslih.

Klinička ispitivanja pokazala su da Alsemol produljuje preživljenje u bolesnika s ALS-om (vidjeti dio 5.1). Preživljenje je definirano kao razdoblje koje su bolesnici preživjeli bez intubacije za mehaničku ventilaciju i bez traheotomije.

Nema dokaza da Alsemol ima terapijski učinak na motoričku funkciju, funkciju pluća, fascikulacije, mišićnu snagu i motoričke simptome. Alsemol se nije pokazao djelotvornim u kasnim fazama ALS-a.

Sigurnost primjene i djelotvornost lijeka Alsemol ispitana je samo u ALS-u. Stoga se Alsemol ne smije koristiti u bolesnika s nekim drugim oblikom bolesti motoričkih neurona.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Alsemol smije započeti samo liječnik specijalist s iskustvom u liječenju bolesti motoričkih neurona.

Doziranje

Preporučena dnevna doza u odraslih ili starijih osoba iznosi 100 mg (50 mg svakih 12 sati).

Ne može se očekivati značajno veća korist od primjene većih dnevnih doza.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Ne preporučuje se primjena lijeka Alsemol u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega jer u ovoj populaciji nisu provedena ispitivanja s primjenom ponovljenih doza (vidjeti dio 4.4).

Starije osobe

Na temelju farmakokinetičkih podataka nema posebnih uputa za primjenu lijeka Alsemol u ovoj populaciji.

Oštećenje funkcije jetre

Vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2.

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primjena lijeka Alsemol u pedijatrijskoj populaciji, jer nema podataka o sigurnosti primjene i djelotvornosti riluzola niti za jednu neurodegenerativnu bolest koja se javlja u djece i adolescenata.

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Bolest jetre ili početna vrijednost transaminaza više od 3 puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti.

Trudnoća i dojenje.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Oštećenje jetre

Riluzol treba propisivati uz oprez bolesnicima s anamnezom poremećaja funkcije jetre kao i bolesnicima s blago povišenim vrijednostima serumskih transaminaza (ALT/SGPT ili AST/SGOT do 3 puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti (GGN)), razina bilirubina i/ili gamaglutamiltransferaza (GGT). Povišene vrijednosti nekoliko parametara pretraga funkcije jetre prije početka liječenja (osobito povišen bilirubin) isključuju primjenu riluzola (vidjeti dio 4.8).

Zbog rizika od hepatitisa, prije i tijekom liječenja riluzolom treba određivati vrijednosti serumskih transaminaza, uključujući ALT. ALT treba određivati svaki mjesec tijekom prva 3 mjeseca liječenja, svaka 3 mjeseca do kraja prve godine liječenja te periodički nakon toga. ALT treba određivati češće u bolesnika u kojih se razine ALT-a povise.

Primjena riluzola mora se obustaviti ako se razine ALT-a povise 5 puta iznad GGN. Nema iskustva sa smanjivanjem doze niti ponovnim uvođenjem lijeka u bolesnika u kojih je ALT porastao 5 puta iznad GGN. Ne može se preporučiti ponovna primjena riluzola bolesnicima u ovoj situaciji.

Neutropenija

Bolesnike treba upozoriti da svaku bolest praćenu vrućicom prijave svojim liječnicima. Prijava febrilne bolesti treba potaknuti liječnika da provjeri broj bijelih krvnih stanica i obustavi primjenu riluzola u slučaju neutropenije (vidjeti dio 4.8).

Intersticijska bolest pluća

U bolesnika liječenih riluzolom prijavljeni su slučajevi intersticijske bolesti pluća, od kojih su neki bili teški (vidjeti dio 4.8). Razviju li se respiratorni simptomi poput suhog kašlja i/ili dispneje, treba učiniti radiogram prsnog koša te u slučaju nalaza koji upućuju na intersticijsku bolest pluća (npr. bilateralna difuzna zasjenjenja na plućima), odmah obustaviti primjenu

riluzola. U većini prijavljenih slučajeva simptomi su se povukli nakon prekida uzimanja lijeka i simptomatskog liječenja.

Oštećenje bubrega

Ispitivanja s primjenom ponovljenih doza nisu provedena u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.2).

Alsemol sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena klinička ispitivanja interakcija riluzola s drugim lijekovima.

Istraživanja *in vitro* s preparatima mikrosoma ljudske jetre ukazuju na to da je CYP1A2 glavni izoenzim uključen u početni oksidativni metabolizam riluzola. Inhibitori CYP1A2 (npr. kofein, diklofenak, diazepam, nicergolin, klomipramin, imipramin, fluvoksamin, fenacetin, teofilin, amitriptilin i kinoloni) mogu potencijalno smanjiti brzinu eliminacije riluzola, dok induktori CYP1A2 (npr. dim cigareta, hrana pripremljena na žaru, rifampicin i omeprazol) mogu povećati brzinu eliminacije riluzola.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Alsemol je kontraindiciran u trudnoći (vidjeti dijelove 4.3 i 5.3).
Nema kliničkog iskustva s primjenom riluzola u trudnica.

Dojenje

Alsemol je kontraindiciran u dojlja (vidjeti dijelove 4.3 i 5.3).
Nije poznato izlučuje li se riluzol u majčino mlijeko u ljudi.

Plodnost

Ispitivanja plodnosti na štakorima otkrila su blagi poremećaj reproduktivne sposobnosti i plodnosti pri dozama od 15 mg/kg na dan (što je više od terapijske doze), vjerojatno zbog sedacije i letargije.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Bolesnike treba upozoriti na moguću pojavu omaglice ili vrtoglavice te im savjetovati da ne voze i ne rukuju strojevima ako se pojave ti simptomi.

Nisu provedena ispitivanja o djelovanju lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti primjene

U kliničkim ispitivanjima faze III provedenima u bolesnika s ALS-om liječenih riluzolom najčešće prijavljene nuspojave bile su astenija, mučnina i odstupanja od normalnih vrijednosti testova funkcije jetre.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave navedene u nastavku razvrstane su prema učestalosti pojavljivanja u sljedeće kategorije: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava			Anemija	Teška neutropenija (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji imunološkog sustava			Anafilaktoidna reakcija, angioedem	
Poremećaji živčanog sustava		Glavobolja, omaglica, parestezija usta i somnolencija		
Srčani poremećaji		Tahikardija		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			Intersticijska bolest pluća (vidjeti dio 4.4)	
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina	Proljev, bol u abdomenu, povraćanje	Pankreatitis	
Poremećaji jetre i žuči	Odstupanja od normalnih vrijednosti testova funkcije jetre			Hepatitis
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Astenija	Bol		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva				Osip

Opis odabranih nuspojava

Poremećaji jetre i žuči

Povišenje vrijednosti alanin aminotransferaze obično se pojavilo unutar 3 mjeseca od početka terapije riluzolom; obično je bilo prolazno i vrijednosti su se uz nastavak liječenja vratile na manje od dva puta iznad GGN nakon 2 do 6 mjeseci. Ovo povišenje vrijednosti moglo bi biti povezano sa žuticom. U bolesnika (n=20) u kliničkim ispitivanjima kojima je ALT porastao više od 5 puta iznad GGN liječenje je prekinuto, a razine enzima su se u većini slučajeva vratile na manje od 2 puta iznad GGN u roku od 2 do 4 mjeseca (vidjeti dio 4.4).

Podaci iz ispitivanja ukazuju na to da bolesnici azijskog podrijetla mogu biti skloniji poremećajima vrijednosti testova funkcije jetre - 3,2% (194/5995) bolesnika azijskog podrijetla i 1,8% (100/5641) bijelaca.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U izoliranim slučajevima opaženi su neurološki i psihijatrijski simptomi, akutna toksična encefalopatija uz stupor, komu te methemoglobinemiju.

U slučaju predoziranja primjenjuje se simptomatsko i potporno liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ostali lijekovi koji djeluju na SŽS, ATK oznaka: N07XX02.

Mehanizam djelovanja

Iako patogeneza ALS-a nije u potpunosti rasvijetljena, smatra se da glutamat (primarni ekscitatorni neurotransmiter u središnjem živčanom sustavu) ima ulogu u odumiranju stanica u ovoj bolesti.

Riluzol vjerojatno djeluje tako da inhibira procese povezane s glutamatom. Mehanizam djelovanja nije jasan.

Klinička djelotvornost i sigurnost primjene

U jednom ispitivanju 155 bolesnika randomizirano je u skupinu koja je primala riluzol u dozi od 100 mg na dan (50 mg dva puta dnevno) ili placebo te su praćeni tijekom 12 do 21 mjeseca.

Preživljenje, kako je definirano u drugom odlomku u dijelu 4.1, je bilo značajno dulje u bolesnika koji su primali riluzol u odnosu na bolesnike koji su primali placebo. Medijan vremena preživljenja iznosio je 17,7 mjeseci za riluzol, a 14,9 mjeseci za placebo.

U ispitivanju za određivanje raspona doza, 959 bolesnika s ALS-om randomizirano je u jednu od četiri terapijske skupine: riluzol u dozi od 50, 100 ili 200 mg na dan ili placebo te su praćeni tijekom 18 mjeseci. U bolesnika liječenih riluzolom u dozi od 100 mg na dan preživljenje je bilo značajno dulje nego u bolesnika koji su dobivali placebo. Učinak riluzola u dozi od 50 mg na dan nije bio statistički značajan u odnosu na placebo, a učinak doze od

200 mg na dan bio je usporediv s onim kod doze od 100 mg na dan. Medijan vremena preživljenja iznosio je 16,5 mjeseci za riluzol 100 mg na dan, odnosno 13,5 mjeseci za placebo.

U ispitivanju s paralelnim skupinama dizajniranom da procijeni djelotvornost i sigurnost primjene riluzola u bolesnika u kasnom stadiju bolesti, vrijeme preživljenja i motorička funkcija kod primjene riluzola nisu se značajno razlikovale u odnosu na placebo. U ovom je ispitivanju većina bolesnika imala vitalni kapacitet manji od 60%.

U dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju za procjenu djelotvornosti i sigurnosti primjene riluzola u japanskih bolesnika, 204 bolesnika je randomizirano u skupinu koja je primala riluzol u dozi od 100 mg na dan (50 mg dva puta na dan) ili u skupinu koja je primala placebo te su praćeni tijekom 18 mjeseci. U ovom je ispitivanju ocijenjena djelotvornost lijeka prema nemogućnosti samostalnog hoda, gubitku funkcije gornjih ekstremiteta, traheotomiji, potrebi za umjetnom ventilacijom, hranjenju putem želučane sonde ili smrti. Preživljenje bez traheotomije nije se značajno razlikovalo između bolesnika liječenih riluzolom i bolesnika koji su primali placebo. Međutim, snaga ovog ispitivanja da otkrije razlike između terapijskih skupina bila je mala. Meta-analiza u koju je uključeno ovo kao i ranije opisana ispitivanja nije pokazala toliko izrazit učinak riluzola na preživljenje u usporedbi s placebo, iako su razlike i dalje bile statistički značajne.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika riluzola ispitana je u zdravih muških dobrovoljaca nakon oralne primjene jedne doze od 25 do 300 mg te nakon oralne primjene višekratnih doza od 25 do 100 mg dva puta na dan. Razine u plazmi povećavaju se linearno s dozom, a farmakokinetički profil je neovisan o dozi.

Kod primjene višekratnih doza (10 dana liječenja s 50 mg riluzola dva puta na dan), nepromijenjeni se riluzol kumulira u plazmi približno dvostruko više, a stanje dinamičke ravnoteže postiže se za manje od 5 dana.

Apsorpcija

Riluzol se brzo apsorbira nakon oralne primjene, a maksimalne koncentracije u plazmi postižu se unutar 60 do 90 minuta ($C_{\max} = 173 \pm 72$ (sd) ng/ml). Približno 90% doze se apsorbira, a apsolutna bioraspoloživost iznosi $60 \pm 18\%$.

Brzina i stupanj apsorpcije smanjuju se kada se riluzol primjenjuje uz punomasne obroke ($C_{\max}$ smanjen za 44%, AUC smanjen za 17%).

Distribucija

Riluzol se široko raspodjeljuje po cijelom tijelu i prolazi kroz krvno-moždanu barijeru. Volumen distribucije riluzola iznosi 245 ± 69 L (3,4 L/kg). Približno 97% riluzola veže se za proteine, uglavnom za serumski albumin i lipoproteine.

Biotransformacija

Glavni sastojak u plazmi je nepromijenjeni riluzol, koji se opsežno metabolizira pomoću citokroma P450 i kasnijom glukuronidacijom. Istraživanja *in vitro* s preparatima ljudske jetre pokazala su da je citokrom P450 1A2 glavni izoenzim uključen u metabolizam riluzola. Metaboliti pronađeni u mokraći obuhvaćaju tri fenolna derivata, jedan ureidni derivat i nepromijenjeni riluzol.

Primarni metabolički put za riluzol je početna oksidacija pomoću citokroma P450 1A2, pri kojoj nastaje N-hidroksiriluzol (RPR112512), najvažniji aktivni metabolit riluzola. Taj se metabolit brzo konjugira u O-glukuronide i N-glukuronide.

Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije kreće se u rasponu od 9 do 15 sati. Riluzol se uglavnom eliminira mokraćom. Mokraćom se ukupno izluči oko 90% doze. Glukuronidi čine više od 85% metabolita u mokraći. Samo 2% doze riluzola pronađeno je u mokraći u nepromijenjenom obliku.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Nakon oralne primjene jednokratne doze od 50 mg riluzola nema značajne razlike u farmakokinetičkim parametrima između bolesnika s umjerenom ili teškom kroničnom insuficijencijom bubrega (klirens kreatinina između 10 i 50 ml/min) i zdravih dobrovoljaca.

Starije osobe

U starijih bolesnika (> 70 godina) nema utjecaja na farmakokinetičke parametre riluzola nakon primjene višekratnih doza (4,5 dana liječenja riluzolom u dozi od 50 mg dva puta na dan).

Oštećenje funkcije jetre

AUC riluzola nakon jednokratne oralne doze od 50 mg povećava se približno 1,7 puta u bolesnika s blagom kroničnom insuficijencijom jetre, a približno 3 puta u bolesnika s umjerenom kroničnom insuficijencijom jetre.

Rasa

Kliničko ispitivanje provedeno radi procjene farmakokinetike riluzola i njegova metabolita N-hidroksiriluzola nakon oralne primjene ponovljenih doza dva puta na dan tijekom 8 dana u 16 zdravih odraslih Japanaca i 16 zdravih odraslih muškaraca bijelaca pokazalo je manju izloženost riluzolu u skupini s japanskim ispitanicima (C_{max} 0,85 [90% CI 0,68-1,08] i AUC_{inf} 0,88 [90% CI 0,69-1,13]) te sličnu izloženost metabolitu. Klinički značaj ovih nalaza nije poznat.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Riluzol nije pokazao kancerogeni potencijal niti u štakora niti u miševa.

Standardni testovi genotoksičnosti provedeni s riluzolom bili su negativni. Od testova provedenih s glavnim aktivnim metabolitom riluzola, dva su testa *in vitro* dala pozitivne rezultate. Intenzivna ispitivanja sa sedam drugih standardnih testova *in vitro* ili *in vivo* nisu pokazala genotoksični potencijal metabolita. Na temelju tih podataka te uzimajući u obzir negativne rezultate ispitivanja kancerogenosti riluzola u miševa i štakora ne smatra se da je genotoksično djelovanje ovog metabolita važno za ljude.

U ispitivanjima subakutne i kronične toksičnosti u štakora i majmuna povremeno su zabilježeni smanjenje parametara crvenih krvnih stanica i/ili promjene jetrenih parametara. U pasa je opažena hemolitička anemija.

Samo u jednom ispitivanju toksičnosti primijećena je veća incidencija odsutnosti žutih tijela u

jajnicima ženki štakora kojima je primijenjen lijek u usporedbi s kontrolnom skupinom. Ovaj izolirani nalaz nije zabilježen niti u jednom drugom ispitivanju i niti u jednoj drugoj životinjskoj vrsti.

Svi su ovi nalazi zabilježeni pri dozama koje su 2-10 puta veće od doze za ljude od 100 mg na dan.

U skotnih ženki štakora otkriven je prijenos ^{14}C -riluzola kroz placentu u plod. U štakora je riluzol smanjio stopu trudnoća i broj implantacija pri razinama izloženosti najmanje dva puta višima od sustavne izloženosti u ljudi tijekom kliničke primjene terapije. U ispitivanjima reprodukcije kod životinja nisu opažene malformacije.

^{14}C -riluzol otkriven je u mlijeku ženki štakora u laktaciji.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra:

kalcijev hidrogenfosfat, bezvodni
celuloza, mikrokristalična
natrijeva kroskarmeloza,
bezvodni koloidni silicijev dioksid,
magnezijev stearat;

Ovojnica:

hipromeloza
makrogol 400
titanijev dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Tablete su pakirane u neprozirne PVC/PVDC-aluminij blister kartice, s 28, 56, 98 filmom obloženih tableta u kutiji.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Makpharma d.o.o.

Trnjanska cesta 37/1

Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-163501168

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 30. srpanj 2019.

Datum posljednje obnove odobrenja: 31. srpnja 2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

31. srpnja 2024.