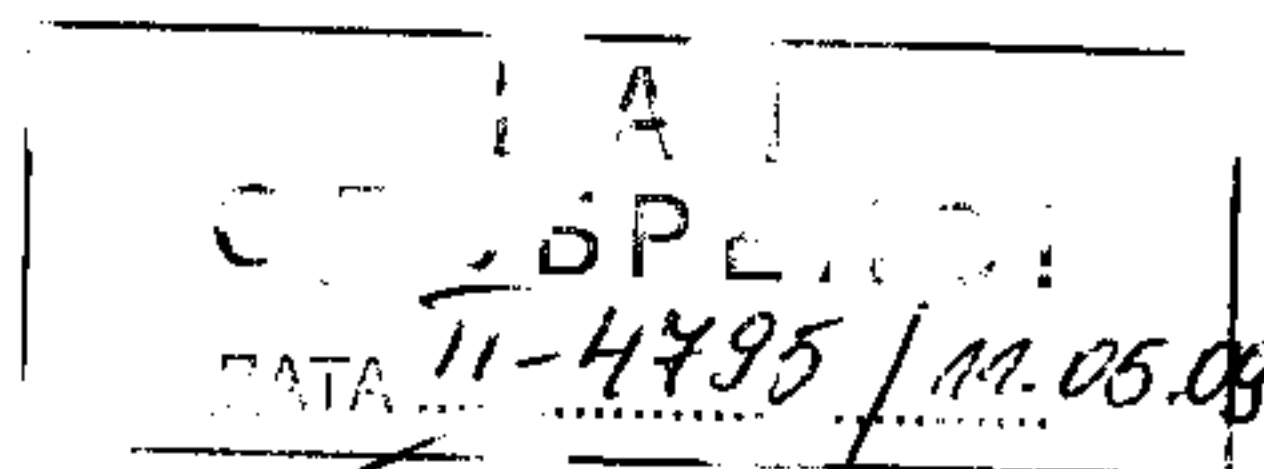


КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

SCLEFIC СКЛЕФИК

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Sclefic 50 mg film-coated tablets
Склефик 50 mg филмирани таблетки



2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg riluzole / рилузол.
За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка
Бели или почти бели овални, двойноизпъкнали филмирани таблетки с надпис RL 50 от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Sclefic е показан за удължаване на живота или времето до механична вентилация при пациенти с амиотрофична латерална склероза (ALS)/АЛС.

Клиничните проучвания показват, че riluzole удължава преживяемостта на пациентите с АЛС (виж точка 5.1). Преживяемостта е дефинирана като пациенти, които са живи, не са интубирани за механична вентилация и са без трахеостомия.

Няма доказателства, че riluzole има терапевтичен ефект върху двигателната функция, белодробната функция, фасцикулациите, мускулната здравина и двигателните симптоми. Няма данни, че riluzole е ефективен в късните стадии на АЛС.

Безопасността и ефикасността на riluzole са проучени само при АЛС. Ето защо riluzole не трябва да се прилага при пациенти с друга форма на заболяване на моторния неврон.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Sclefic трябва да започне от лекар специалист с опит в лечението на заболявания на моторния неврон.

Препоръчителната дневна доза за възрастни или пациенти в напреднала възраст е 100 mg (50 mg на 12 часа). По-високите дневни дози не водят до значително по-голямо



Специални популации

Деца: Не се препоръчва употребата на riluzole при деца поради липсата на данни за безопасността и ефикасността на riluzole при невродегенеративни заболявания в детска или юношеска възраст.

Пациенти с увредена бъбречна функция: Не се препоръчва употребата на riluzole при пациенти с увредена бъбречна функция, тъй като не са провеждани изпитвания с многократно дозиране при тази популация (виж точка 4.4).

Пациенти в напреднала възраст: на основата на фармакокинетични данни няма специални указания за употребата на riluzole при тази популация.

Пациенти с увредена чернодробна функция: (виж т. 4.3, т. 4.4 и т. 5.2).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество/а или към някое от помощните вещества.

Чернодробно заболяване или ниво на трансаминазите повече от 3 пъти над горната граница на нормалната стойност преди лечението.

Бременност или кърмене.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Чернодробно увреждане:

Riluzole трябва да се предписва с повишено внимание на пациенти с анамнеза за аномалии в чернодробната функция или при пациенти с леко повишени стойности на серумните трансаминази (АЛАТ; АСАТ/ до 3 пъти над горната граница на нормата (ГГН), билирубин и/или гама-глутамилтрансфераза (ГГТ). Повишените изходни нива на някои чернодробни изследвания (особено завишен билирубин) трябва да изключи употребата на riluzole (виж т. 4.8).

Поради риск от хепатит, серумните трансаминази включително АЛАТ, трябва да се измерват преди и по време на лечението с riluzole. АЛАТ трябва да се измерва всеки месец през първите 3 месеца от лечението, на всеки 3 месеца през останалата част на първата година и периодично след това. Нивата на АЛАТ трябва да се измерват по-често при пациенти с повишени нива на АЛАТ.

Употребата на riluzole трябва да бъде преустановена, ако нивата на АЛАТ се повишат по 5 пъти над горната граница на нормата. Няма опит с намаляване на дозата или повторно включване на лечението при пациенти, които са получили увеличени нива на АЛАТ до 5 пъти над горната граница на нормата. Не се препоръчва повторно прилагане на riluzole при пациенти в такава ситуация.

Неутропения:

Пациентите трябва да се предупреждават да съобщават за всякакви фебрилни състояния на лекарите си. Съобщението за фебрилно заболяване трябва да подскаже на лекаря да провери броя на белите кръвни клетки и да преустанови прилагането на riluzole в случай на неутропения (виж т. 4.8).



Бъбречно увреждане:

Не са провеждани изпитвания с многократно дозиране при пациенти с увредена бъбречна функция (виж т. 4.2).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани клинични проучвания за оценка на взаимодействията на riluzole с други лекарствени продукти.

Изпитвания in vitro с използване на микрозомални препарати от човешки черен дроб показват, че CYP 1A2 е основният изоензим, който участва в първоначалния окислителен метаболизъм на riluzole. Инхибиторите на CYP 1A2 (например кофеин, диклофенак, диазепам, ницерголин, кломипрамин, имипрамин, флувоксамин, фенацетин, теофилин, амитриптилин и хинолони) биха могли да намалят скоростта на елиминиране на riluzole, докато индукторите на CYP 1A2 (например цигарения дим, храни печени на дървени въглища, рифампицин и омепразол) могат да увеличат скоростта на елиминиране на riluzole.

4.6 Бременност и кърмене

Употребата на Sclefic е противопоказана (виж т. 4.3) по време на бременност (виж т. 5.3). Липсва клиничен опит с употреба на riluzole при бременни.

Употребата на Sclefic е противопоказана (виж т. 4.3) по време на кърмене (виж т. 5.3). Не е известно дали riluzole се екскретира в кърмата.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентите трябва да се предупреждават за възможен риск от замайване или световъртеж и да се съветват да не шофират или работят с машини при появата на тези симптоми.

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

При клинични проучвания фаза III проведени при пациенти с АЛС лекувани с riluzole, най-често срещаните нежелани реакции са астения, гадене и аномалии в чернодробните изследвания.

Нежеланите реакции групирани по честота, са изброени по-долу, като са използвани следните определения: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (не може да се определи от наличните данни).

Нарушения на кръвта и лимфната система

Нечести: анемия

С неизвестна честота: тежка неутропения (виж т. 4.4).

Нарушения на имунната система

Нечести: анафилактоидна реакция, ангиоедем

Нарушения на нервната система:

Чести: главоболие, замайване, орална парестезия и сънливост

Сърдечни нарушения:

Чести: тахикардия



Стомашино-чревни нарушения:

Много чести: гадене

Чести: диария, коремна болка, повръщане

Нечести: панкреатит

Хепато-билиарни нарушения

Много чести: аномалии във функционалните чернодробни изследвания*. Повишени нива на аланин аминотрансфераза обикновено се появяват до три месеца след началото на терапията с riluzole; обикновено те са преходни и нивата се връщат до под два пъти горната граница на нормата след 2 до 6 месеца от лечението. Тези повишени стойности могат да са свързани с жълтеница. При пациенти (n = 20) от клинични изпитвания с повишени нива на АЛАТ повече от 5 пъти над горната граница на нормата, лечението се преустановява и нивата се възстановяват до по-малко от 2 пъти горната граница на нормата след 2 до 4 месеца в повечето случаи (виж т. 4.4).

Неизвестни: хепатит

Общи нарушения и реакции на мястото на приложение

Много чести: астения

Чести: болка

*Данните от изпитванията посочват, че азиатците са по-податливи на аномалии във функционалните чернодробни изследвания – 3,2% (194/65995) при азиатските пациенти и 1,8% (100/5641) при пациенти от бялата раса.

4.9 Предозиране

В изолирани случаи са наблюдавани неврологични и психиатрични симптоми, остра токсична енцефалопатия със ступор, кома и метхемоглобинемия.

Няма данни за наличието на специфичен антидот или информация за лечението при предозиране с riluzole.

При предозиране лечението е симптоматично и поддържащо.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: други лекарства за нервната система, АТС код: N07XX02.

Макар, че патогенезата на АЛС не е напълно изяснена, предполага се, че глутамат (първичният възбуден невротрансмитер в централната нервна система) играе роля за клетъчната смърт при заболяването.

Предполага се, че riluzole действа като блокира глутаматните процеси. Начинът на действие не е ясен.

Клинични проучвания

В едно клинично проучване 155 пациенти са били рандомизирани на riluzole (50 mg два пъти дневно) или плацебо и са проследявани в продължение на 12 месеца. Преживяемостта, според определението в т. 4.1, е била значително удължена за пациентите лекувани с riluzole в сравнение с пациентите на плацебо. Средната преживяемост в първите 12 месеца сравнена с 14.9 месеца съответно за riluzole и плацебо.



При проучване с варираща доза, 959 пациенти с АЛС са били рандомизирани в една от четири терапевтични групи: riluzole 50, 100, 200 mg/ден или плацебо и са били проследявани в продължение на 18 месеца. При пациентите лекувани с riluzole 100 mg/ден, преживяемостта е била значително по-висока в сравнение с пациентите на плацебо. Ефектът от riluzole 50 mg/ден не е статистически значим в сравнение с плацебо, а ефектът от riluzole 200 mg/ден е сравним с този от 100 mg/ден. Средната преживяемост стига до 16.5 месеца сравнена с 13.5 месеца за riluzole 100 mg/ден и плацебо, съответно.

При паралелно групово проучване с цел да оцени ефикасността и безопасността на riluzole при пациенти в късен стадий на заболяването, преживяемостта и двигателната функция при riluzole не се различава значително от тази при плацебо. В това проучване повечето пациенти са имали жизнен капацитет под 60%.

В двойно-сляпо плацебо-контролирано проучване за оценка на ефикасността и безопасността на riluzole при японски пациенти, 204 пациенти са били рандомизирани на riluzole 100 mg/day (50 mg два пъти дневно) или плацебо и са проследявани в продължение на 18 месеца. В това проучване ефикасността е оценявана по способността за самостоятелно ходене, загуба на функцията на горните крайници, трахеостомия, необходимост от изкуствена вентилация, хранене със стомашна сонда или смърт. Преживяемостта без трахеостомия при пациенти лекувани с рилузол не се различава значително от плацебо. Способността на това проучване да открие разликите между терапевтичните групи е била слаба. Мета-анализът включващ това проучване и описаните по-горе показва по-малко впечатляващ ефект върху преживяемостта за рилузол в сравнение с плацебо, макар че разликите остават статистически значими.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на riluzole е била оценена при здрави доброволци след еднократно перорално приложение на 25 to 300 mg и след многократно перорално приложение на 25 до 100 mg два пъти дневно. Плазмените нива се повишават линейно с дозата и фармакокинетичният профил не зависи от дозата. При многократен прием (10-дневно лечение при 50 mg riluzole два пъти дневно), непромененият рилузол се акумулира в плазмата приблизително 2 пъти и стационарно състояние се достига за по-малко от 5 дни.

Абсорбция

Riluzole се абсорбира бързо след перорален прием, като максимални плазмени концентрации се достигат след 60 до 90 минути ($C_{max} = 173 \pm 72$ (sd) ng/ml). Около 90% от дозата се абсорбира и абсолютната бионаличност е $60 \pm 18\%$.

Скоростта и степента на абсорбция се намалява, когато рилузол се приема с богати на мазнини храни (понижение на C_{max} 44%, понижение на AUC от 17%).

Разпределение

Riluzole се разпределя в цялото тяло и има данни, че преминава кръвно-мозъчната бариера. Обемът на разпределение на рилузол е около 245 ± 69 l (3.4 l/kg). Riluzole се свързва с плазмените протеини в около 97% и се свързва главно с серумния албумин и липопротеините.

Метаболизъм

Непромененият рилузол е основният компонент в плазмата и се метаболизира основно от цитохром P450 и последващо глюкурониране. Изпитванията in vitro с използване на човешки чернодробни препарати показват, че цитохром P450 1A2 е основният изоензим, който участва в метаболизма на рилузол. Метаболитите открити в урината са три фенолни производни, едно уреидо- производно и рилузол в непроменен вид.



Основният метаболитен път на рилузол е първоначално окисление от цитохром P450 1A2 до N-хидрокси-рилузол (RPR112512), основният активен метаболит на рилузол. Този метаболит бързо се глюкуронира и конюгира до O- и N-глюкурониди.

Елиминиране

Елиминационният полуживот варира от 9 до 15 часа. Рилузол се елиминира основно през урината. Общата екскреция през урината представлява около 90% от дозата. Глюкуронидите представляват повече от 85% от метаболитите в урината. Само 2% от дозата рилузол се открива в непроменен вид в урината.

Специални популации

Пациенти с увредена бъбречна функция: няма значима разлика във фармакокинетичните параметри между пациенти с умерена или тежка хронична бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс между 10 и 50 ml.min⁻¹) и здрави доброволци след еднократна перорална доза от 50 mg riluzole.

Пациенти в напреднала възраст: фармакокинетичните параметри на рилузол след многократно приложение (4.5 –дневно лечение при доза от 50 mg riluzole два пъти дневно) не се променят при пациенти в напреднала възраст (> 70 години).

Пациенти с увредена чернодробна функция: AUC на riluzole след еднократна перорална доза от 50 mg се повишава с около 1.7 пъти при пациенти с лека хронична чернодробна недостатъчност и с около 3 пъти при пациенти с умерена хронична чернодробна недостатъчност.

Раса: клинично проучване проведено за оценка на фармакокинетиката на рилузол и неговия метаболит N-хидрокси-рилузол след многократно перорално приложение два пъти дневно в продължение на 8 дни при 16 здрави японци и 16 възрастни мъже от бялата раса показва в японската група по-ниска експозиция на рилузол (C_{max} 0.85 [90% CI 0.68-1.08] и AUC inf. 0.88 [90% CI 0.69-1.13]) и сходна експозиция към метаболита. Не е известна клиничната значимост на тези резултати.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Рилузол не показва канцерогенен потенциал при плъхове или мишки.

Стандартните тестове за генотоксичност проведени с рилузол, са били отрицателни. Тестовите върху основния активен метаболит на рилузол дават положителни резултати в два теста *in vitro*. Резултатите от интензивни изпитвания в седем други стандартни *in vitro* или *in vivo* не показват генотоксичен потенциал на метаболита. Въз основа на тези данни и предвид отрицателните проучвания за канцерогенност на рилузол при мишки и плъхове, генотоксичният ефект на този метаболит не е от значение при хора.

Понижения в параметрите на червените кръвни клетки и/или промени в чернодробните параметри се отбелязват непостоянно при изпитвания за подостра и хронична токсичност при плъхове и маймуни. При кучета се наблюдава хемолитична анемия.

В единично проучване за токсичност се отбелязва с по-голяма честота отсъствие на corpora lutea в яйчника на лекувани в сравнение с контролни женски плъхове. Тази изолирана находка не се отбелязва в друго изследване или при друг животински вид.

Всички тези находки се отбелязват при дози 2-10 пъти по-високи от човешката доза 100 mg/ден.



Изпитвания върху фертилитета при плъхове разкриват леко увреждане на репродуктивността и фертилитета при доза 15 mg/kg/ден (която е по-висока от терапевтичната доза), което вероятно се дължи на седиране и летаргия.

При бременни плъхове е открито преминаване на ¹⁴C-riluzole през плацентата в плода. При плъхове рилузол намалява честотата на бременност и броя на имплантациите при експозиционни нива най-малко два пъти над системната експозиция при хора на клинична терапия. Не се наблюдават малформации при репродуктивни изпитвания с животни.

При кърмещи плъхове ¹⁴C-riluzole се открива в кърмата.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Калциев хидроген фосфат, безводен
Царевично нишесте, прежелатинизирано
Кроскармелоза натрий
Силициев диоксид, колоиден, безводен
Магнезиев стеарат

Покритие на таблетката OPADRY AMB бяло 03F28689 състоящо се от:

Хипромелоза
Макрогол
Титанов диоксид

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Блистери (AL/AL): Този лекарствен продукт не се нуждае от специални условия на съхранение.

Блистери (AL/PVC): Съхранявайте блистера в оригиналната опаковка за предпазване от светлина. Този лекарствен продукт не се нуждае от специални температурни условия на съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Блистери (AL/AL) или блистери (AL/PVC), опаковки от 28, 30, 56 и 60 филмирани таблетки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78,
220 Hafnarfjörður
Исландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

февруари 2009 г.

