

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Riluzol PMCS, 50 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 50 mg ryluzolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Prawie białe, okrągłe, tabletki powlekane obustronnie, średnica 8 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Riluzol PMCS wskazany jest w celu przedłużenia życia lub opóźnienia konieczności mechanicznej wentylacji u pacjentów ze stwardnieniem zanikowym bocznym (SLA - *Sclerosis Lateralis Amyotrophica*).

W badaniach klinicznych wykazano, że ryluzol przedłuża czas przeżycia u pacjentów z SLA (patrz punkt 5.1). Przeżycie zdefiniowano jako stan, w którym pacjent żył bez intubacji w celu wentylacji mechanicznej i bez tracheotomii. Brak dowodów, by ryluzol wywierał działanie lecznicze na czynności motoryczne, czynność płuc, drżenia włókienkowe, siłę mięśniową oraz objawy motoryczne. Nie wykazano skuteczności ryluzolu w późnych stadiach SLA.

Badania skuteczności i bezpieczeństwa ryluzolu przeprowadzono tylko w SLA. Dlatego też nie należy stosować ryluzolu u pacjentów z jakąkolwiek inną postacią choroby neuronu ruchowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie ryluzolem może być rozpoczęte jedynie przez lekarza specjalistę posiadającego doświadczenie w leczeniu chorób neuronu ruchowego.

Dawkowanie

Zalecana dobową dawką u dorosłych i osób w podeszłym wieku wynosi 100 mg (50 mg co 12 godzin). Nie należy oczekiwać zwiększenia skuteczności po zastosowaniu większych dawek.

Szczególne grupy chorych

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania ryluzolu u dzieci i młodzieży, ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u dzieci i młodzieży ze zwyrodnieniowymi chorobami układu nerwowego.

Zaburzenia czynności nerek

Nie zaleca się stosowania ryluzolu u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, ponieważ nie prowadzono badań z dawkowaniem wielokrotnym w tej populacji (patrz punkt 4.4).

Osoby w podeszłym wieku

Dane farmakokinetyczne wskazują, że nie ma specjalnych zaleceń odnośnie stosowania ryluzolu w tej populacji.

Zaburzenia czynności wątroby

Patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2.

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, wymienioną w punkcie 6.1.

Choroba wątroby lub zwiększenie aktywności aminotransferaz trzykrotnie powyżej górnej granicy wartości prawidłowych.

Stosowanie u kobiet w ciąży lub karmiących piersią.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia czynności wątroby

Należy zachować ostrożność przepisując ryluzol pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby w wywiadzie lub pacjentom z nieznacznym zwiększeniem aktywności aminotransferaz w surowicy (aktywność AlAT; AspAT - do trzykrotnej wartości górnej granicy wartości prawidłowych), stężenia bilirubiny i (lub) aktywności gammaglutamylotransferazy (GGT). Przekroczenie prawidłowych wartości wykazane w kilku testach czynności wątroby (szczególnie zwiększone stężenie bilirubiny) powinno wykluczyć zastosowanie ryluzolu (patrz punkt 4.8).

Ze względu na ryzyko zapalenia wątroby przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia ryluzolem należy oznaczać aktywność aminotransferaz w surowicy, w tym aktywność AlAT. Aktywność AlAT należy oznaczać co miesiąc w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia, co 3 miesiące przez pozostałą część pierwszego roku leczenia i okresowo - później. U pacjentów, u których aktywność AlAT uległa zwiększeniu, należy oznaczać ją częściej.

Leczenie ryluzolem należy przerwać, jeśli aktywność AlAT wzrośnie do pięciokrotnej wartości górnej granicy wartości prawidłowych. Brak doświadczenia ze zmniejszeniem dawki ryluzolu lub ponownym jego podaniem pacjentom, u których aktywność AlAT zwiększyła się do pięciokrotnej wartości górnej granicy wartości prawidłowych. W tej sytuacji nie zaleca się ponownego podawania ryluzolu pacjentom.

Neutropenia

Pacjentów należy uprzedzić, by zgłaszali lekarzowi wszelkie choroby przebiegające z gorączką. Zgłoszenie choroby z gorączką powinno być wskazówką dla lekarza do zlecenia oznaczenia ilości krwinek białych i odstawienia ryluzolu w przypadku wystąpienia neutropenii (patrz punkt 4.8).

Śródmiąższowa choroba płuc

U chorych otrzymujących ryluzol opisywano przypadki śródmiąższowej choroby płuc, które niekiedy miały ciężki przebieg (patrz punkt 4.8). Jeśli wystąpią objawy ze strony układu oddechowego, takie jak suchy kaszel i (lub) duszności, należy wykonać zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej.

W przypadku wyników wskazujących na śródmiąższową chorobę płuc (np. obustronne rozlane

zacienienia miąższu płuc), należy natychmiast zaprzestać podawania ryluzolu. U większości opisanych przypadków objawy ustąpiły po zaprzestaniu podawania i leczeniu objawowym.

Zaburzenia czynności nerek

Nie prowadzono badań z dawkami wielokrotnymi u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Riluzol PMCS zawiera sól

Riluzol PMCS zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie prowadzono badań klinicznych mających na celu ustalenie interakcji ryluzolu z innymi produktami leczniczymi.

Badania *in vitro* z zastosowaniem frakcji mikrosomalnych wątroby ludzkiej sugerują, że cytochrom CYP1A2 jest głównym izoenzymem biorącym udział w początkowej fazie przemian oksydacyjnych ryluzolu. Inhibitory CYP1A2 (jak kofeina, diklofenak, diazepam, nicergolina, klomipramina, imipramina, fluwoksamina, fenacetyna, teofilina, amitryptylina i chinolony) mogą zmniejszać szybkość eliminacji ryluzolu, podczas gdy induktory CYP1A2 (np. dym papierosowy, żywność pieczona na węglu, ryfampicyna i omeprazol) mogą zwiększać szybkość eliminacji ryluzolu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ryluzol jest przeciwwskazany podczas ciąży (patrz punkty 4.3 i 5.3).

Brak doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania ryluzolu u kobiet w ciąży.

Karmienie piersią

Ryluzol jest przeciwwskazany u kobiet karmiących piersią (patrz punkty 4.3 i 5.3).

Nie wiadomo, czy ryluzol jest wydzielany z mlekiem kobiecym.

Płodność

W badaniach płodności u szczurów wykazano niewielkie zaburzenia zdolności rozrodczych i płodności po dawce 15 mg/kg mc./dobę (czyli większej niż zalecana dawka lecznicza), co wiązało się prawdopodobnie z działaniem uspokajającym i nasennym.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Należy ostrzec pacjentów o możliwości wystąpienia zawrotów głowy pochodzenia ośrodkowego i pochodzenia obwodowego (błędnikowego) oraz doradzić im, by nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn, jeśli wystąpią te objawy.

Brak badań dotyczących wpływu produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach III fazy, przeprowadzonych u pacjentów z SLA leczonych ryluzolem, najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: osłabienie, nudności i nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane wymienione poniżej uszeregowane są według częstości występowania

z zastosowaniem następującej konwencji: Bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często: niedokrwistość
Nieznana: ostra neutropenia (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy

Zaburzenia układu nerwowego

Często: ból głowy, zawroty głowy, parestezje wokół ust i senność

Zaburzenia serca

Często: tachykardia

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: śródmiąższowa choroba płuc (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: nudności
Często: biegunka, ból brzucha, wymioty
Niezbyt często: zapalenie trzustki

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo często: nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby*. Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej występowało zwykle w ciągu 3 miesięcy po rozpoczęciu leczenia ryluzolem; zazwyczaj było przemijające, a w trakcie leczenia, po 2 do 6 miesiącach, aktywność zmniejszała się do poziomu poniżej dwukrotnej wartości górnej granicy wartości prawidłowych. Ta zwiększona aktywność mogła być związana z żółtaczką. U pacjentów (n=20) z badań klinicznych, ze zwiększoną aktywnością aminotransferazy alaninowej do poziomu powyżej pięciokrotnej wartości górnej granicy wartości prawidłowych, leczenie było przerwane i w większości przypadków poziom aktywności wracał do poziomu poniżej dwukrotnej wartości górnej granicy wartości prawidłowych w ciągu 2 do 4 miesięcy (patrz punkt 4.4).

Nieznana: zapalenie wątroby

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: osłabienie
Często: ból

* Wyniki badania wskazują, że u pacjentów pochodzący z Azji częściej występują nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby – u 3,2% (194/5995) pacjentów pochodzących z Azji i 1,8% (100/5641) pacjentów rasy kaukaskiej.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa

Tel.: +48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Obserwowano w pojedynczych przypadkach objawy neurologiczne i psychiczne, ostrą, toksyczną encefalopatię z osłupieniem, śpiączkę oraz methemoglobinemię.

W przypadku przedawkowania zaleca się leczenie objawowe i podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki wpływające na układ nerwowy, kod ATC N07XX02.

Mechanizm działania

Chociaż patogenezę stwardnienia zanikowego bocznego nie została całkowicie wyjaśniona, uważa się, że za śmierć komórki w tej chorobie odpowiedzialny jest glutaminian (podstawowy neuroprzekaźnik pobudzający w ośrodkowym układzie nerwowym).

Przypuszcza się, że ryluzol działa przez hamowanie procesów przebiegających z udziałem glutaminianu. Mechanizm działania nie jest jasny.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W badaniu klinicznym 155 pacjentów przydzielono losowo do dwóch grup, otrzymujących ryluzol w dawce 100 mg/dobę (50 mg dwa razy na dobę) lub placebo i obserwowano ich przez 12 do 21 miesięcy. Czas przeżycia, zdefiniowany w punkcie 4.1, ulegał znacznemu wydłużeniu u pacjentów, którym podawano ryluzol w porównaniu z pacjentami, którym podawano placebo. Mediana czasu przeżycia wyniosła odpowiednio 17,7 miesięcy w porównaniu z 14,9 miesiącami w grupie placebo.

W badaniu mającym na celu ustalenie optymalnego dawkowania, 959 pacjentów ze stwardnieniem zanikowym bocznym przydzielono losowo do jednej z czterech grup: ryluzol 50, 100 i 200 mg/dobę lub placebo. Obserwacja trwała 18 miesięcy. W grupie otrzymującej ryluzol w dawce 100 mg/dobę przeżycie było znacząco dłuższe w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymywali placebo. Wpływ dawki 50 mg/dobę nie był statystycznie istotny w porównaniu z placebo, a działanie dawki 200 mg/dobę było porównywalne do działania dawki 100 mg/dobę. Mediana czasu przeżycia wyniosła 16,5 oraz 13,5 miesiąca odpowiednio dla dawki 100 mg/dobę i placebo.

W badaniu z zastosowaniem grup równoległych, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo ryluzolu u pacjentów w późnych stadiach choroby, czas przeżycia i czynności motoryczne nie różniły się istotnie od placebo. W badaniu tym u większości pacjentów pojemność życiowa płuc była mniejsza niż 60%.

W badaniu kontrolowanym placebo, z podwójnie ślepą próbą, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo ryluzolu u pacjentów japońskich, 204 pacjentów przydzielono losowo do grup otrzymujących ryluzol w dawce 100 mg/dobę (50 mg 2 razy na dobę) albo placebo. Obserwacja trwała 18 miesięcy. W badaniu tym skuteczność oceniano na podstawie niezdolności do samodzielnego chodzenia, utraty czynności kończyn górnych, tracheostomii, konieczności zastosowania sztucznej wentylacji, odżywiania za pomocą zgłębnika dożołądkowego lub śmierci. Czas przeżycia bez konieczności tracheostomii u pacjentów otrzymujących ryluzol nie różnił się istotnie od placebo. Jednakże znaczenie tego badania w odniesieniu do wykrycia różnic w grupach badanych było małe. Metaanaliza obejmująca to badanie i badania opisane wyżej wykazały mniej wyraźny wpływ ryluzolu na czas przeżycia w porównaniu z placebo, choć różnice nadal były istotne statystycznie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę ryluzolu oceniano u zdrowych ochotników płci męskiej, po jednorazowym doustnym podaniu dawek 25 do 300 mg i po podaniu wielokrotnym dawek 25 do 100 mg dwa razy na dobę. Stężenia w osoczu zwiększają się proporcjonalnie do dawki i profil farmakokinetyczny jest niezależny od dawki. Po podaniu wielokrotnym (podawanie przez 10 dni dawki 50 mg dwa razy na dobę) stężenie nie zmienionego ryluzolu w osoczu jest około 2-krotnie większe niż po podaniu jednorazowym, a stan stacjonarny osiągany jest w czasie krótszym niż 5 dni.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym ryluzol jest szybko wchłaniany, a stężenie maksymalne osiągnięte jest w ciągu 60 do 90 minut ($C_{max}=173 \pm 72$ (SD) ng/ml). Wchłonięciu ulega około 90% dawki, a bezwzględna biodostępność leku wynosi $60 \pm 18\%$.

Szybkość i stopień wchłaniania ulega zmniejszeniu, jeśli ryluzol podawany jest z posiłkiem bogatym w tłuszcze (zmniejszenie C_{max} o 44%, zmniejszenie AUC o 17%).

Dystrybucja

Ryluzol ulega intensywnej dystrybucji w całym organizmie i przenika przez barierę krew – mózg. Objętość dystrybucji wynosi około 245 ± 69 l (3,4 l/kg). Ryluzol wiąże się z białkami w około 97%, głównie z albuminą i lipoproteinami.

Metabolizm

Głównym związkiem w osoczu jest niezmieniony ryluzol. Jest on szybko metabolizowany przez cytochrom P450, a następnie sprzęgany z kwasem glukuronowym. Badania *in vitro* z zastosowaniem preparatów wątroby ludzkiej wykazały, że cytochrom P450 1A2 jest głównym izoenzymem biorącym udział w metabolizmie ryluzolu. Metabolity zidentyfikowane w moczu to trzy pochodne fenolowe, jedna ureidopochodna i niezmieniony ryluzol.

Głównym szlakiem metabolicznym ryluzolu jest początkowe utlenianie przy udziale cytochromu P450 1A2 do N-hydroksyryluzolu (RPR 112512), głównego metabolitu ryluzolu. Jest on następnie szybko sprzęgany z kwasem glukuronowym do O- i N-glukuronidów.

Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi od 9 do 15 godzin. Ryluzol wydalą się głównie z moczem; w moczu wydalą się około 90% dawki, w tym ponad 85% w postaci glukuronidów. Jedynie 2% ryluzolu wydalą się z moczem w postaci niezmienionej.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Po jednorazowej dawce doustnej wynoszącej 50 mg ryluzolu nie obserwuje się istotnych różnic w parametrach farmakokinetycznych u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim, przewlekłym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny wynosi od 10 do 50 ml/min⁻¹) i zdrowych ochotników.

Osoby w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku (> 70 lat) parametry farmakokinetyczne ryluzolu po podaniu wielokrotnym (podawanie dawki 50 mg, 2 razy na dobę, przez 4,5 dnia) nie ulegają zmianie.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnym, przewlekłym zaburzeniem czynności wątroby wartość AUC ryluzolu po doustnym podaniu pojedynczej dawki 50 mg zwiększa się około 1,7-krotnie oraz 3-krotnie u pacjentów z umiarkowanym, przewlekłym zaburzeniem czynności wątroby.

Rasa

Badanie kliniczne przeprowadzone w celu oceny farmakokinetyki ryluzolu i jego metabolitu

N-hydroksyryluzolu po wielokrotnym podaniu doustnym dwa razy na dobę przez 8 dni u 16 zdrowych Japończyków i 16 dorosłych mężczyzn rasy kaukaskiej wykazało w grupie Japończyków mniejszą ekspozycję na ryluzol (C_{max} 0,85 [90% CI 0,68-1,08] i AUC_{inf} 0,88 [90% CI 0,69-1,13]) i podobną ekspozycję na metabolit. Znaczenie kliniczne tych wyników nie jest znane.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

U myszy i szczurów ryluzol nie wykazał potencjału rakotwórczego.

Standardowe testy nie wykazały genotoksyczności ryluzolu. W badaniach głównego czynnego metabolitu otrzymano wyniki pozytywne w dwóch testach *in vitro*. Szerokie badania z zastosowaniem siedmiu innych testów *in vitro* lub *in vivo* nie wykazały działania genotoksycznego metabolitu. Na podstawie otrzymanych danych oraz po uwzględnieniu negatywnych wyników badań rakotwórczości ryluzolu u myszy i szczurów uznano, że genotoksyczne działanie tego metabolitu nie ma istotnego znaczenia dla człowieka.

W badaniach toksyczności podostrej i przewlekłej u szczurów i małp stwierdzono niejednorodne zmniejszenie liczby krwinek czerwonych i (lub) zmianę parametrów czynnościowych wątroby. U psów obserwowano niedokrwistość hemolityczną. W badaniach toksyczności po podaniu pojedynczym, w jajnikach samic szczurów badanych obserwowano częstszy brak ciała żółtego niż u samic z grup kontrolnych. Tej odosobnionej obserwacji nie odnotowano w żadnym innym badaniu ani u żadnego innego gatunku zwierząt.

Wszystkie wymienione zmiany występowały po dawkach 2-10-krotnie większych niż dawka lecznicza stosowana u ludzi, wynosząca 100 mg/dobę.

U ciężarnych szczurów stwierdzono przenikanie ryluzolu znakowanego ^{14}C przez łożysko do płodu. Ryluzol zmniejszał współczynnik ciąży i liczbę implantacji u szczurów po zastosowaniu dawek co najmniej dwukrotnie większych niż dawki lecznicze stosowane u ludzi. W badaniach wpływu na reprodukcję u zwierząt nie obserwowano wad rozwojowych.

W mleku karmiących samic szczura wykryto ryluzol znakowany ^{14}C .

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Skład rdzenia tabletki

Wapnia wodorofosforan bezwodny
Celuloza mikrokrystaliczna granulowana
Kroskarmeloza sodowa
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Skład otoczki

Hypromeloza 6 cP
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 400

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry lub blistry zawierające dawkę jednostkową z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium, umieszczone w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań: 10, 30, 50, 56, 60, 90 lub 100 tabletek powlekanych

(1 × 10, 3 × 10, 5 × 10, 4 × 14 lub 8 × 7, 6 × 10, 9 × 10 i 10 × 10 tabletek powlekanych).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie Nr: 18980

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30.11.2011

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27.02.2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

15.10.2020