

# CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zolerils 50 mg, tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 50 mg riluzolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Białe lub prawie białe, owalne i obustronnie wypukłe tabletki powlekane oznaczone RL 50 na jednej stronie.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Lek Zolerils jest stosowany w celu przedłużenia życia lub opóźnienia konieczności mechanicznej wentylacji u pacjentów ze stwardnieniem zanikowym bocznym (SLA - łac. *Sclerosis Lateralis Amyotrophica*).

Badania kliniczne wykazały, że riluzol przedłuża czas przeżycia chorych na SLA (patrz punkt 5.1). Przeżycie zostało zdefiniowane jako stan, w którym pacjent żył bez intubacji w celu wentylacji mechanicznej i bez tracheotomii.

Brak dowodów, aby riluzol wywierał działanie lecznicze na czynności motoryczne, czynność płuc, drgania pęczkowe, siłę mięśniową oraz objawy motoryczne. Nie wykazano skuteczności riluzolu w późnych stadiach SLA.

Badania nad bezpieczeństwem stosowania i skutecznością riluzolu przeprowadzono tylko w przypadku SLA. Dlatego też nie należy stosować riluzolu u pacjentów z jakimikolwiek innymi chorobami neuronu ruchowego.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie preparatem Zolerils może być rozpoczęte wyłącznie przez lekarza specjalistę posiadającego doświadczenie w leczeniu chorób neuronu ruchowego.

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

#### Szczególne grupy pacjentów

*Dzieci:* riluzol nie jest zalecany do stosowania u dzieci, ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności riluzolu u dzieci i młodzieży ze chorobami zwyrodnieniowymi układu nerwowego.

*Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek:* riluzol nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, ponieważ nie prowadzono badań z dawkowaniem wielokrotnym w tej grupie chorych (patrz punkt 4.4).

*Pacjenci w podeszłym wieku:* dane farmakokinetyczne wskazują, że nie ma specjalnych zaleceń w przypadku stosowania riluzolu u chorych z tej grupy.

*Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby:* (patrz punkt 4.3, punkt 4.4 i punkt 5.2).

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Choroba wątroby lub zwiększenie aktywności aminotransferaz trzykrotnie powyżej górnej granicy wartości uznawanych za prawidłowe.

Ciąża lub karmienie piersią.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

*Zaburzenia czynności wątroby:*

Należy zachować ostrożność, przepisując riluzol 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 uznawanych za prawidłowe), stężenia bilirubiny i (lub) aktywności gammaglutamylotransferazy (GGT). Przekroczenie wartości uznawanych za prawidłowe wykazane w kilku próbach czynności wątroby (szczególnie zwiększone stężenie bilirubiny) powinno wykluczyć zastosowanie riluzolu (patrz punkt 4.8).

Z uwagi na ryzyko wystąpienia zapalenia wątroby przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia riluzolem należy oznaczać aktywność aminotransferaz w surowicy, łącznie z aktywnością AlAT. Aktywność AlAT należy oznaczać co miesiąc w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia, co 3 miesiące przez pozostałą część pierwszego roku leczenia i później okresowo. U pacjentów, u których aktywność AlAT uległa zwiększeniu, należy oznaczać ją częściej.

Należy przerwać leczenie riluzolem, jeśli aktywność AlAT pięciokrotnie przekroczy górną granicę wartości uznanych za prawidłowe. Brak doświadczenia ze zmniejszeniem dawki riluzolu lub ponownym jego podaniem pacjentom, u których aktywność AlAT zwiększyła się pięciokrotnie powyżej górnej granicy wartości uznanych za prawidłowe. W tej sytuacji nie zaleca się ponownego podawania riluzolu pacjentom.

*Neutropenia:*

Pacjentów należy uprzedzić, by zgłaszali lekarzowi wszelkie choroby przebiegające z gorączką. Pojawienie się gorączki powinno być wskazówką dla lekarza do szybkiego oznaczenia ilości krwinek białych i przerwania leczenia riluzolem w przypadku wystąpienia neutropenii (patrz punkt 4.8).

*Zaburzenia czynności nerek:*

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

### **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

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

Badania *in vitro* z zastosowaniem frakcji mikrosomalnych wątroby ludzkiej sugerują, że cytochrom CYP 1A2 jest głównym izoenzymem zaangażowanym w początkowej fazie przemian oksydacyjnych

riluzolu. Inhibitory CYP 1A2 (tj. kofeina, diklofenak, diazepam, nicergolina, klomipramina, imipramina, fluwoksamina, fenacetyna, teofilina, amitryptylina i chinolony) mogą zmniejszać szybkość wydalania riluzolu, podczas gdy induktory CYP 1A2 (np. dym papierosowy, żywność pieczona na węglu, ryfampicyna i omeprazol) mogą przyspieszać wydalanie riluzolu.

#### **4.6 Cięża i laktacja**

Lek Zolerils jest przeciwwskazany (patrz punkt 4.3) podczas ciąży (patrz punkt 5.3). Brak doświadczenia klinicznego dotyczącego zastosowania riluzolu u kobiet w ciąży.

Lek Zolerils jest przeciwwskazany (patrz punkt 4.3) u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 5.3). Nie wiadomo, czy riluzol jest wydzielany z mlekiem kobiecym.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.**

Należy ostrzec pacjentów o możliwości wystąpienia zawrotów głowy i uczucia wirowania oraz doradzić, aby nie prowadzili pojazdów mechanicznych ani nie obsługiwali maszyn, jeśli te objawy wystąpią.

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

#### **4.8 Działania niepożądane**

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

Działania niepożądane wymienione poniżej uszeregowane są według częstości występowania przy zastosowaniu 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:* anemia

*Nieznana:* ostra neutropenia (patrz punkt 4.4)

##### Zaburzenia układu immunologicznego

*Niezbyt często:* reakcje anafilaktoidalne, obrzęk naczynioruchowy

##### Zaburzenia układu nerwowego

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

##### Zaburzenia serca

*Często:* tachykardia

##### 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 ujawniało się zwykle w ciągu 3 miesięcy po rozpoczęciu leczenia riluzolem; zazwyczaj miało to przejściowy charakter, a w trakcie leczenia, po 2 do 6 miesiącach, aktywność zmniejszała się do poziomu poniżej dwukrotnej wartości górnej granicy wartości

uznawanych za prawidłowe. Ta zwiększona aktywność mogła być związana z żółtaczką. W badaniach klinicznych u pacjentów (n=20) ze zwiększoną aktywnością ALAT do wartości pięciokrotnie większych niż wartości uznawane za prawidłowe, leczenie riluzolem zostało przerwane a w większości przypadków w ciągu 2 do 4 miesięcy, aktywność powróciła do wartości poniżej dwukrotnie większych od wartości uznanych za prawidłowe, (patrz punkt 4.4).

*Nieznana:* zapalenie wątroby

#### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

*Bardzo często:* osłabienie

*Często:* ból

\* Dane z badania wskazują, że pacjenci rasy azjatyckiej mogą być bardziej wrażliwi na nieprawidłowości w badaniach czynności wątroby – 3,2% (194/5995) u pacjentów rasy azjatyckiej i 1,8% (100/5641) u pacjentów rasy kaukaskiej.

### **4.8 Przedawkowanie**

W pojedynczych przypadkach obserwowano objawy neurologiczne i psychiatryczne, ostrą toksyczną encefalopatię z osłupieniem, śpiączką oraz methemoglobinemię.

Brak specyficznej odtrutki lub informacji dotyczącej leczenia przedawkowania riluzolem. 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.

Mimo tego, że patogenezą stwardnienia zanikowego bocznego nie została całkowicie wyjaśniona, uważa się, że w śmierci komórek w tej chorobie uczestniczy glutaminian (podstawowy neuroprzebiegacz pobudzający w ośrodkowym układzie nerwowym).

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

#### Badania kliniczne

W badaniu klinicznym 155 pacjentów przydzielono losowo do dwóch grup, otrzymujących riluzol w dawce 100 mg na dobę (50 mg dwa razy na dobę) lub placebo i obserwowano tych pacjentów przez 12 do 21 miesięcy. Czas przeżycia, który został zdefiniowany w punkcie 4.1, ulegał znacznemu wydłużeniu u pacjentów, którym podawano riluzol w porównaniu z pacjentami, którym podawano placebo. Mediana czasu przeżycia wyniosła 17,7 miesięcy w grupie riluzolu 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: riluzol 50, 100 i 200 mg na dobę lub placebo i obserwowano przez 18 miesięcy. W grupie pacjentów leczonych riluzolem w dawce 100 mg na dobę przeżycie było znacząco dłuższe w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymywali placebo. Wpływ dawki 50 mg na dobę nie był statystycznie istotny w porównaniu z placebo, a działanie dawki 200 mg na dobę było porównywalne do działania dawki 100 mg na dobę. Mediana czasu przeżycia wyniosła 16,5 w grupie riluzolu w dawce 100 mg na dobę oraz 13,5 miesiąca odpowiednio w grupie placebo.

W badaniu z zastosowaniem grup równoległych, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo riluzolu u pacjentów w późnych stadiach choroby, czas przeżycia i czynności motoryczne po podaniu riluzolu nie różniły się istotnie od placebo. W badaniu tym u większości pacjentów pojemność

życiowa płuc była mniejsza niż 60%.

W badaniu z podwójnie ślepą próbą, z grupą kontrolną placebo, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo riluzolu u pacjentów japońskich, 204 pacjentów przydzielono losowo do grup otrzymujących riluzol w dawce 100 mg na dobę (50 mg 2 razy na dobę) albo placebo i obserwowano przez 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 zgonu. Czas przeżycia bez konieczności tracheostomii u pacjentów otrzymujących riluzol nie różnił się istotnie od placebo. Jednakże moc statystyczna tego badania w odniesieniu do wykrycia różnic między grupami badanymi była mała. Metaanaliza obejmująca to badanie i badania opisane wyżej wykazała mniej wyraźny wpływ riluzolu na czas przeżycia w porównaniu z placebo, choć różnice nadal były istotne statystycznie.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne riluzolu 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 leku jest niezależny od dawki. Po podaniu wielokrotnym (podawanie przez 10 dni dawki 50 mg dwa razy na dobę) stężenie niezmiennego riluzolu w osoczu jest około 2-krotnie większe niż po podaniu jednorazowym, a stan stacjonarny osiągnany jest w czasie krótszym niż 5 dni.

### Wchłanianie

Po podaniu doustnym riluzol jest szybko wchłaniany, a stężenie maksymalne osiągnane 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 ulegają zmniejszeniu, jeżeli riluzol podawany jest z posiłkiem o dużej zawartości tłuszczu (zmniejszenie  $C_{max}$  o 44%, zmniejszenie AUC o 17%).

### Dystrybucja

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

### Metabolizm

Głównym związkami w osoczu jest niezmiennony riluzol. 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 riluzolu. Metabolity zidentyfikowane w moczu to trzy pochodne fenolowe, jedna ureidopochodna i niezmiennony riluzol.

Głównym szlakiem metabolicznym riluzolu jest początkowe utlenianie przy udziale cytochromu P450 1A2 do N-hydroksyryluzolu (RPR 112512), głównego czynnego metabolitu riluzolu. 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. Riluzol wydalą się głównie z moczem. Z moczem wydalą się około 90% dawki, w tym ponad 85% w postaci glukuronidów. Jedynie 2% riluzolu wydalą się z moczem w postaci niezmiennionej.

### Szczególne grupy pacjentów

*Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek:* nie obserwuje się znaczących różnic w parametrach farmakokinetycznych u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim, przewlekłym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny od 10 do 50 ml /min) i zdrowych ochotników po podaniu pojedynczej dawki 50 mg riluzolu.

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

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

*Rasa:* badania kliniczne prowadzone w celu oceny właściwości farmakokinetycznych riluzolu i jego metabolitu, N-hydroksyryluzolu po podaniu doustnym 16 zdrowym Japończykom i 16 dorosłym mężczyznom rasy kaukaskiej dawki powtarzanej 2 razy na dobę przez 8 dni, pokazały w grupie Japończyków mniejszą ekspozycję na riluzol ( $C_{max}$  0,85 [90% CI 0,68-1,08] i AUC 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

Riluzol u myszy i szczurów nie wykazał potencjału rakotwórczego.

Standardowe testy nie wykazały genotoksyczności riluzolu. 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 riluzolu 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 małą stwierdzono niejednorodną zmniejszenie liczby krwinek czerwonych i (lub) zmianę parametrów czynnościowych wątroby. U psów obserwowano niedokrwistość hemolityczną.

W badaniach toksyczności po podaniu pojedynczej dawki, 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 na dobę.

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

U ciężarnych szczurów stwierdzono przenikanie riluzolu znakowanego  $^{14}C$  przez łożysko do płodu. Riluzol zmniejszał współczynnik ciąży i liczbę implantacji u szczurów po zastosowaniu dawek odpowiadających ekspozycji co najmniej dwukrotnie większej niż ekspozycja po podaniu dawek leczniczych stosowanych u ludzi. W badaniach wpływu na reprodukcję u zwierząt nie obserwowano wad rozwojowych.

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

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

#### Rdzeń tabletki

Wapnia wodorofosforan, bezwodny

Skrobia kukurydziana, żelowana  
Kroskarmeloza sodowa  
Krzemu dwutlenek koloidalny, bezwodny  
Magnezu stearynian

Otoczka Opadry AMB biała 03F28689

Hypromeloza  
Makrogol 6000  
Tytanu dwutlenek (E 171)

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

3 lata

## **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Blistry (aluminium/aluminium): Ten produkt leczniczy nie wymaga szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

Blistry (aluminium/PVC): Przechowywać blister w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Ten produkt leczniczy nie wymaga szczególnych środków ostrożności dotyczących temperatury przechowywania.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Tabletki pakowane są w blistry z folii aluminium/aluminium lub aluminium/PVC.

Wielkości opakowania:

Blistry:

1 i 56 tabletek

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania.**

Brak szczególnych wymagań.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Medis ehf.  
Reykjarvíkurvegur 78  
220 Hafnarfjörður  
Islandia

## **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**