

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sclefic, 50 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 50 mg ryluzolu (*Riluzolum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Tabletka powlekana biała lub prawie biała, owalna i obustronnie wypukła, oznaczona „RL 50” na jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Sclefic wskazany jest w celu przedłużenia życia lub opóźnienia konieczności mechanicznej wentylacji u pacjentów ze stwardnieniem zanikowym bocznym (SLA, ang. Sclerosis Lateralis Amyotrophica).

Badania kliniczne wykazały, 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.

Nie ma dowodów, aby ryluzol wywierał działanie lecznicze na czynności motoryczne, czynność płuc, drżenia włóknkowe, siłę mięśniową oraz objawy motoryczne. Nie wykazano skuteczności ryluzolu w późnych stadiach SLA.

Badania bezpieczeństwa i skuteczności 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 produktem Sclefic 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 korzyści po zastosowaniu większych dawek dobowych.

Szczególne grupy pacjentów

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

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek: ryluzol nie jest zalecany do stosowania u pacjentów

z zaburzeniem czynności nerek, ponieważ nie prowadzono badań z dawkowaniem wielokrotnym w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku: dane farmakokinetyczne wskazują, że nie ma specjalnych zaleceń w przypadku stosowania ryluzolu w tej grupie pacjentów.

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 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 wartości prawidłowych wykazane w kilku badaniach czynności wątroby (szczególnie zwiększone stężenie bilirubiny) powinno wykluczyć zastosowanie ryluzolu (patrz punkt 4.8).

Z uwagi na ryzyko wystąpienia zapalenia wątroby, przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia ryluzolem należy oznaczać aktywność aminotransferaz w surowicy, włącznie 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 następnie okresowo. U pacjentów, u których aktywność AlAT uległa zwiększeniu, należy oznaczać ją częściej.

Należy przerwać leczenie ryluzolem, jeśli aktywność AlAT wzrośnie do pięciokrotnej wartości górnej granicy wartości prawidłowej. Nie ma doświadczenia ze zmniejszeniem dawki ryluzolu lub ponownym jego podaniem pacjentom, u których aktywność AlAT zwiększyła się do pięciokrotnej wartości górnej granicy wartości prawidłowej. 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 oznaczenia liczby krwinek białych i przerwania leczenia ryluzolem w przypadku neutropenii (patrz punkt 4.8).

Choroby śródmiąższowe płuc:

U chorych otrzymujących ryluzol opisywano przypadki chorób śródmiąższowych płuc, które niekiedy miały ciężki przebieg (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia objawów ze strony układu oddechowego w postaci suchego kaszlu i (lub) duszności należy wykonać zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej i jeśli badanie wykaże zmiany wskazujące na śródmiąższową chorobę płuc (np. obustronne rozlane zaciemnienia miąższu płuc), należy natychmiast zaprzestać podawania ryluzolu. W większości opisanych przypadków objawy ustąpiły po zaprzestaniu podawania leku i wdrożeniu leczenia objawowego.

Zaburzenia czynności nerek:

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

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 CYP 1A2 jest głównym izoenzymem uczestniczącym w początkowej fazie przemian oksydacyjnych ryluzolu. Inhibitory CYP 1A2 (tj. kofeina, diklofenak, diazepam, nicergolina, kłomipramina, imipramina, fluwoksamina, fenacetyna, teofilina, amitryptylina i chinolony) mogą zmniejszać szybkość eliminacji ryluzolu, podczas gdy induktory CYP 1A2 (np. dym papierosowy, żywność pieczona na węglu, ryfampicyna i omeprazol) mogą zwiększać szybkość eliminacji ryluzolu.

4.6 Ciąża i laktacja

Sclefic jest przeciwwskazany (patrz punkt 4.3) w ciąży (patrz punkt 5.3). Brak doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania ryluzolu u kobiet w ciąży.

Sclefic jest przeciwwskazany (patrz punkt 4.3) u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 5.3). Nie wiadomo, czy ryluzol jest wydzielany do mleka ludzkiego kobiet karmiących piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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.

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

4.8 Działania niepożądane

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

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 ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), 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: reakcje rzekomoanafilaktyczne, 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: choroba śródmiąższowa płuc (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: nudności.
Często: biegunka, ból brzucha, wymioty.
Niezbędnie 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 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. W badaniach klinicznych u pacjentów (n=20) ze zwiększoną aktywnością ALAT do wartości pięciokrotnie większych niż wartości prawidłowe, leczenie ryluzolem zostało przerwane i w większości przypadków w ciągu 2 do 4 miesięcy, aktywność powróciła do wartości dwukrotnie mniejszych niż wartości 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.

4.9 Przedawkowanie

W pojedynczych przypadkach obserwowano objawy neurologiczne i psychiatryczne, ostrą toksyczną encefalopatię z otępieniem, śpiączką 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.

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

Przypuszcza się, że ryluzol 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 ryluzol 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, był istotnie statystycznie dłuższy u pacjentów, którym podawano ryluzol w porównaniu z pacjentami, którym podawano placebo. Średni czas przeżycia wyniósł 17,7 miesięcy dla ryluzolu w porównaniu do 14,9 miesiąca 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 mg, 100 mg i 200 mg na dobę lub placebo i obserwowano przez 18 miesięcy. W grupie pacjentów leczonych ryluzolem 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. Średni czas przeżycia wyniósł 16,5 miesiąca oraz 13,5 miesiąca odpowiednio dla ryluzolu w dawce 100 mg na dobę i placebo.

W badaniu z zastosowaniem grup równoległych, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo ryluzolu u pacjentów w późnym stadium 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 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 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 od 25 do 300 mg i po podaniu wielokrotnym dawek od 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 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 z maksymalnym stężeniem występującym w osoczu 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, jeżeli 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 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 niezmienniony 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 niezmienniony 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 wydala się głównie z moczem. Z moczem wydala się około 90% dawki. Glukuronidy stanowiły ponad 85% metabolitów w moczu. Jedynie 2% ryluzolu wydala 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 wynosi od 10 do 50 ml/min) i zdrowych ochotników po podaniu pojedynczej dawki 50 mg ryluzolu.

Pacjenci 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.

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby: wartość AUC ryluzolu 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 farmakokinetyki ryluzolu 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 ryluzol (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

Ryluzol u myszy i szczurów 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 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 ryluzolu znakowanego ^{14}C przez łożysko do płodu. Ryluzol zmniejszał współczynnik ciąży i liczbę implantacji u szczurów, gdy poziom jego wpływu na organizm był co najmniej dwukrotnością wpływu na organizm ludzi poddawanych leczeniu klinicznemu. W badaniach wpływu na rozmnażanie u zwierząt nie obserwowano wad rozwojowych.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń

Wapnia wodorofosforan bezwodny
Skrobia żelowana, kukurydziana
Kroskarmeloza sodowa (SD-711)
Krzemionka koloidalna, bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka

Opadry AMB White 03F28689 o składzie:

Hypromeloza
Makrogol 6000
Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Blistry (Aluminium/Aluminium): Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

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

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki powlekane pakowane są w blistry z folii Aluminium/Aluminium lub Aluminium/PVC.

Wielkości opakowania:

Blistry:

28, 30, 56 i 60 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group PTC ehf
Reykjavíkurvegi 76-78

220 Hafnarfjörður
Islandia

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

Pozwolenie nr 16063

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

20.10.2009

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

23.01.2012