

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към  
разрешение за употреба №

110131722-0605

671/29.03.05

*M. M. M.*

## Кратка характеристика на продукта

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

RILUTEK

РИЛУТЕК

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една таблетка съдържа 50 mg riluzole

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

Таблетките са оформени като капсули, бели, с гравирани надпис "RPR 202" от едната страна.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1. Терапевтични показания

Riluzole е показан за продължаване живота или времето до механична вентилация на пациенти с амиотрофична латерална склероза (АЛС).

Клиничните изпитвания показаха, че Rilutek удължава преживяемостта при пациенти с АЛС (вж. раздел 5.1. "Фармакодинамични свойства"). Преживяемостта беше дефинирана като "живи пациенти, не интубирани за механична вентилация и без трахеотомия".

Няма доказателства riluzole да проявява терапевтичен ефект върху двигателната функция, белодробната функция, фасцикулациите, мускулната сила и моторната симптоматика. Не беше доказана ефективност на riluzole в късните стадии на АЛС.

Безопасността и ефективността на riluzole е изследвана само при АЛС. Ето защо, riluzole не трябва да се прилага при никоя друга форма на заболяване на моторните неврони.

#### 4.2. Дозировка и начин на употреба

Лечението с riluzole трябва да се започва от специалисти лекари с опит в овладяването на заболявания на моторните неврони.

Препоръчителната дневна доза при възрастни или лица в напреднала възраст е 100 mg (50 mg на всеки 12 часа).

Не може да се очаква значимо увеличение на положителния ефект от по-високи дневни дози.



### **Особени популации:**

**Деца:** Rilutek не се препоръчва за приложение при деца, тъй като още не са установени безопасността и ефективността на riluzole при никакви невродегенеративни заболявания, възникващи при деца или подрастващи (вж. раздел 4.4. "Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба").

**Пациенти с увредена бъбречна функция:** Rilutek не се препоръчва за приложение при пациенти с нарушена бъбречна функция, тъй като сред тази популация не са провеждани изследвания при многократно дозиране (вж. раздел 4.4. "Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба").

**Лица в напреднала възраст:** На база фармакокинетичните данни, няма специални указания за прилагането на Rilutek сред тази популация.

**Пациенти с увредена чернодробна функция:** (вж. раздели 4.3. "Противопоказания", 4.4. "Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба" и 5.2. "Фармакокинетични свойства").

### **4.3. Противопоказания**

Тежка свръхчувствителност към riluzole или което и да е от помощните вещества.

Чернодробно заболяване или ниво на трансаминазите над три пъти горната граница на нормата преди лечението.

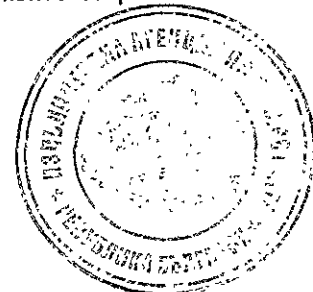
Бременни или кърмещи пациентки.

### **4.4. Специални противопоказания и специални предпазни мерки при употреба**

#### **Чернодробно увреждане:**

Riluzole трябва да се предписва с повишено внимание при пациенти с данни за патологична чернодробна функция, или при пациенти с леко завишени нива на серумни трансаминази (ALT/SGPT, AST/SGOT до 3 пъти горна граница на нормата), билирубин и/или гама-глутамил трансфераза (GGT). Повишението преди лечението на няколко функционални чернодробни изследвания (особено увеличен билирубин) би трябвало да изключи употребата на riluzole (вж. раздел 4.8. "Нежелани лекарствени реакции").

Препоръчва се преди и по време на лечението с riluzole да се изследват серумните трансаминази, включително ALT. ALT трябва да се изследва всеки месец през първите 3 месеца от лечението, на всеки 3 месеца през остатъка от първата година, след което от там нататък, периодично. Нивата на ALT трябва да се изследват по-често при пациенти, които са развили повишение на стойностите на ALT.



Ако нивата на ALT се повишат до 5 пъти горната граница на нормата, прилагането на riluzole трябва да се прекрати. Няма натрупан клиничен опит с понижаване на дозата или повторно включване на терапията при пациенти с повишени до 5 пъти горната граница на нормата стойности на ALT. В тези случаи не може да се препоръча повторно прилагане на riluzole при тези пациенти.

### **Неутропения:**

Пациентите трябва да бъдат предупредени да съобщават на своя лекар за всякакъв вид фебрилни състояния. Съобщението за фебрилно заболяване трябва да подсети лекаря да провери белия кръвен ред и в случай на неутропения да прекрати лечението с riluzole (вж. раздел 4.8. "Нежелани лекарствени реакции").

### **Деца:**

Безопасността и ефективността на riluzole при каквито и да било невродегенеративни процеси възникващи при деца или подрастващи не са изследвани (вж. раздел 4.2. "Дозировка и начин на приложение").

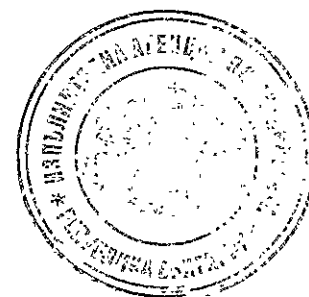
### **Пациенти с увредена бъбречна функция:**

Сред тази популация не са провеждани изследвания при многократно дозиране (вж. раздел 4.2. "Дозировка и начин на приложение").

## **4.5. Взаимодействия с други лекарства и други форми на взаимодействие**

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

*In vitro* изследванията върху човешки чернодробни микрозомални препарати сочат, че CYP 1A2 е основният изоензим участващ в първоначалния окислителен метаболизъм на riluzole. Инхибиторите на CYP1A2 (напр. кофеин, диклофенак, диазепам, ницерголин, кломипрамин, имипрамин, флувоксамин, фенацетин, теофилин, амитриптилин и хинолоните) потенциално биха могли да забавят скоростта на елиминиране на riluzole, докато индукторите на CYP 1A2 (напр. цигарен дим, храните пушени на въглища, рифампицин и омепразол) биха могли да увеличат скоростта на елиминиране.



## 4.6. Бременност и кърмене

### Бременност:

Riluzole не трябва да се прилага при бременни жени. При бременни плъхове беше наблюдавано преминаване на  $^{14}\text{C}$ - riluzole през плацентата към плода. При плъхове, riluzole намалява честотата на бременностите и броя на имплантациите при нива на експозиция поне 2 пъти над системното експониране на хора подложени на клинична терапия. При животински репродукционни изследвания не се наблюдаваха малформации.

Липсва клиничен опит с riluzole при бременни жени.

### Кърмене:

Riluzole не трябва да се използва от кърмещи жени. При кърмещи плъхове,  $^{14}\text{C}$ - riluzole беше открит в млякото. Не е известно дали riluzole се екскретира в човешкото мляко.

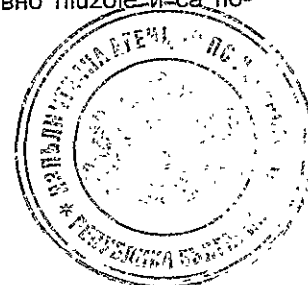
## 4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентите трябва да бъдат предупредени за вероятността от замайване и световъртеж, и да бъдат съветвани да не шофират и работят с машини в случай че се появят подобни симптоми.

## 4.8. Нежелани лекарствени реакции

Много рядко се съобщава за анафилактоидни реакции, ангиоедем и панкреатит. По време на клиничните проучвания от фаза III, проведени в Европа и Северна Америка, най-честите нежелани лекарствени реакции свързани с riluzole бяха астения, гадене и повишения в резултатите от функционалните чернодробни изследвания. Повишения в нивата на аланин-аминотрансферазата (ALT) до над 3 пъти горната граница на нормата (ГН) се наблюдаваха при около 11% от пациентите лекувани с riluzole, в сравнение с 4,2% в групата на плацебо: нивата бяха повишени до над 5 пъти ГН при 3,8% от пациентите лекувани с riluzole, в сравнение с 1,7% в групата на плацебо. Повишенията в ALT обикновено се явяваха в рамките на 3 месеца след началото на терапията с riluzole: бяха обичайно преходни и се връщаха до под 2 пъти ГН след 2 до 6 месеца докато лечението е в ход. Тези повишения рядко биваха придружавани от жълтеница. При пациенти с повишения на ALT над 5 пъти ГН, лечението биваше прекратявано и нивата се връщаха до под 2 пъти ГН в рамките на 2 до 4 месеца (вж. раздел 4.4. "Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба").

Следващата таблица описва всички нежелани лекарствени реакции, които са се проявили с честота 1% или повече сред пациентите с АЛС, получаващи 100 mg дневно riluzole и са по-



високи от съответните при плацебо с 1%, или са се оказали сериозни нежелани реакции с честота по-висока от тази при плацебо.

Нежелани лекарствени реакции отчетени при плацебо-контролирани клинични проучвания		
Процент от пациентите, съобчили за реакции *		
Нежелана реакция *	Riluzole 100 mg/ден (N = 395)	Плацебо (N = 406)
Астения	17,5	11,3
Гадене	14,2	9,1
Главоболие	6,8	5,7
Коремни болки	5,1	3,7
Болки	4,8	2,0
Повръщане	3,8	1,5
Замайване	3,3	2,2
Тахикардия	3,0	1,5
Сомнолентност	2,0	1,0
Парестезии около устата	1,3	0,0

\* При които честотата в групата на riluzole е по-голяма от тази при плацебо с 1%.

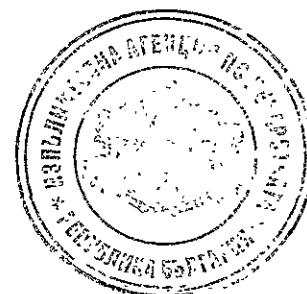
Сред приблизително 5000 пациенти, получавали riluzole за АПС, се отчетоха три случая на подчертана неутропения (абсолютен брой на неутрофилите под  $500/\text{mm}^3$ ), като всички случаи се наблюдаваха в рамките на първите 2 месеца от терапията с riluzole. В един от случаите, броят на неутрофилите нарасна при продължаване на терапията. Във втори случай, броят се повиши при прекратяване на терапията. Третият случай беше с подчертана анемия (вж. раздел 4.4. "Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба").

#### 4.9. Предозиране

Наблюдаван е един сериозен случай на предозиране с riluzole. При очевиден опит за самоубийство, пациент приема 30 пъти по-висока от препоръчаната дневна доза от 100 mg. Пациентът разви метхемоглобинемия, която бързо отзвуча след инфузиране на метиленово синьо. В случаи на предозиране, лечението е симптоматично и поддържащо.

#### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

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



## 5.1. Фармакодинамични свойства

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

Приема се, че riluzole действа чрез блокиране на процеса свързан с глутамат. Начинът на действие е неясен.

### Клинични проучвания:

При едно проучване, 155 пациенти бяха рандомизирани на 100 mg дневно riluzole (50 mg два пъти дневно) или плацебо, и бяха проследени в продължение на 12 до 21 месеца. Преживяемостта, според дефиницията във втория параграф на раздел 4.1., беше значително удължена при пациентите получаващи riluzole в сравнение с пациентите получаващи плацебо. Средното време на преживяемост беше 17,7 месеца спрямо 14,9 месеца съответно за riluzole и плацебо.

При проучване с варираща доза, 959 пациенти с АПС бяха рандомизирани в една от четири терапевтични групи: riluzole 50, 100, 200 mg дневно, или плацебо и бяха проследени в продължение на 18 месеца. При пациентите лекувани със 100 mg дневно riluzole, преживяемостта беше значително по-висока в сравнение с пациентите получаващи плацебо. Ефектът от 50 mg riluzole дневно не беше статистически значим в сравнение с плацебо и ефектът от 200 mg riluzole дневно беше напълно сравним с този от 100 mg дневно. Средното време на преживяемост приближаваше 16,5 месеца спрямо 13,5 месеца съответно при 100 mg дневно riluzole и плацебо.

При паралелно групово проучване насочено към оценка на ефективността и безопасността на riluzole при пациенти в късните стадии на заболяването, времето на преживяемост и двигателната функция с riluzole не се различаваха значително от тези при плацебо. При това проучване, мнозинството от пациентите имаха витален капацитет под 60%.

При двойно-сляпо плацебо-контролирано проучване предназначено да оцени ефективността и безопасността на riluzole сред японски пациенти, 204 пациенти бяха рандомизирани на 100 mg дневно riluzole (50 mg два пъти дневно) или плацебо и бяха проследени в продължение на 18 месеца. При това проучване, ефективността се оценяваше по способността за самостоятелно ходене, загуба на функцията на горните крайници, трахеостомия, нужда от изкуствена вентилация, хранене със стомашна сонда или смърт. Преживяемостта без трахеостомия при пациентите лекувани с riluzole не се различаваше значително от тази при плацебо. Способността на това проучване да открие разликите между терапевтичните групи обаче, беше слаба. Мета-анализите включващи това проучване и описаните по-горе дадоха по-слабо впечатляващи резултати по отношение преживяемостта с riluzole в сравнение с тази при плацебо, въпреки че разликите останаха статистически значими.



## 5.2. Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на riluzole беше изследвана при здрави доброволци от мъжки пол след еднократен прием на 25 до 300 mg и след многократен перорален прием на 25 до 100 mg два пъти дневно. Плазмените нива се повишават линейно с покачване на дозата и фармакокинетичният профил е дозозависим. При многократен прием (10-дневен курс с по 50 mg riluzole два пъти дневно), непромененият riluzole кумулира в плазмата приблизително двукратно и steady-state се достига за по-малко от 5 дни.

### Абсорбция:

Riluzole се абсорбира бързо след перорален прием, като максималните плазмени концентрации се постигат в рамките на 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 понижават, когато riluzole се приема с храни с високо мастно съдържание (понижение в  $C_{max}$  от 44%, понижение на площта под кривата от 17%).

### Разпределение:

Riluzole се разпределя в голяма степен из целия организъм и беше доказано, че преминава хематоенцефалната бариера. Обемът на разпределение на riluzole е около  $245 \pm 69$  l ( $3,4$  l/kg). Riluzole е свързан в около 97% с протеините и свързването е главно със серумния албумин и липопротеините.

### Метаболизъм:

Непромененият riluzole е основният компонент в плазмата и се метаболизира основно от цитохром P450 и последващо глюкурониране. Изследванията in vitro използващи препарати от човешки черен дроб показват, че цитохром P450 1A2 е главният изоензим участващ в метаболизма на riluzole. Метаболитите открити в урината са три фенолови производни, едно уреидо-производно и непроменен riluzole.

Основният метаболитен път за riluzole е начално окисление от цитохром P450 1A2 до N-hydroxy-riluzole (RPR112512), главния активен метаболит на riluzole. Този метаболит бързо се глюкуронира до O- и N-глюкурониди.

### Елиминация:

Елиминационният полуживот варира между 9 до 15 часа. Riluzole се елиминира главно в урината. Общата уринарна екскреция представлява около 90% от дозата. Глюкуронидите представляват над 85% от метаболитите в урината. Само 2% от дозата на riluzole се открива в урината непроменен.



## Особени популации

**Пациенти с увредена бъбречна функция:** След еднократна перорална доза от 50 mg riluzole няма значителна разлика във фармакокинетичните параметри между пациенти с умерена или тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс между 10 и 50 ml/min) и здрави доброволци.

**Лица в напреднала възраст:** Фармакокинетичните параметри на riluzole след многократно дозиране (4,5 дни терапия с 50 mg riluzole два пъти дневно) не се нарушават при лицата в напреднала възраст (> 70 години).

**Пациенти с увредена чернодробна функция:** AUC на riluzole след единична орална доза от 50 mg се увеличава с около 1,7 пъти при пациенти с лека хронична чернодробна недостатъчност и с около 3 пъти при пациенти с умерена хронична чернодробна недостатъчност.

## 5.3. Предклинични данни за безопасност

Riluzole не демонстрира канцерогенен потенциал нито сред мишки, нито сред плъхове.

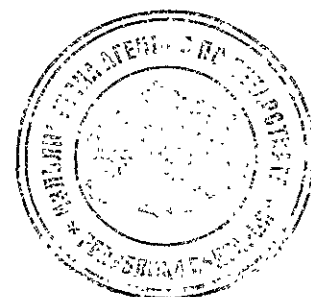
Стандартните изследвания за генотоксичност проведени с riluzole бяха отрицателни. Изследванията върху главния активен метаболит на riluzole дадоха положителни резултати в два от in vitro тестовете. Резултатите от интензивното изследване в седем други стандартни in vitro или in vivo тестове не показаха никакъв генотоксичен потенциал на метаболита. Въз основа на тези данни и вземайки предвид отрицателните проучвания върху генотоксичността на riluzole при мишки и плъхове, се счита че генотоксичния ефект на този метаболит не е от значение при хора.

Незначителни понижения в параметрите на червения кръвен ред и/или промени в чернодробните параметри бяха отбелязани при изследвания на подостра интоксикация при плъхове и маймуни. При кучета беше наблюдавана хемолитична анемия.

При едно единствено изследване върху токсичността, беше отбелязано с по-голяма честота отсъствието на corpora lutea в яйчниците на третирани в сравнение с контролни женски плъхове. Тази изолирана находка не беше отбелязана в нито едно друго изследване и при нито един друг животински вид.

Всички тези находки бяха отбелязани при дози 2 – 10 пъти по-високи от човешката доза от 100 mg дневно.

Изследванията върху фертилитета сред мишки показаха леко нарушение в репродуктивните резултати и фертилитета в дози от 15 mg/kg/ден (които са по-високи от терапевтичната доза), вероятно поради седация и летаргия.





## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1. Списък на помощните вещества

#### Сърцевина:

Dibasic calcium phosphate, anhydrous

Micro crystalline cellulose

Colloidal silica, anhydrous

Magnesium stearate

Croscarmellose sodium

#### Покритие:

Hypromellose

Macrogol 6000

Titanium dioxide (E171)

### 6.2. Несъвместимости

Не са известни.

### 6.3. Срок на годност

3 години.

### 6.4. Специални условия на съхранение

Няма.

### 6.5. Вид и съдържание на опаковката

Таблетките са опаковани в непрозрачни PVC/алуминиеви блистерни опаковки.

Всяка кутия съдържа 56 таблетки (4 блистерни опаковки с по 14 таблетки във всяка).

### 6.6. Указания за употреба, работа и унищожаване

Няма отношение.

## 7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Aventis Pharma S. A.

20 Avenue Raymond Aron

92165 Antony Cedex

France



**8. РЕГИСТРАЦИОНЕН № В РЕГИСТЪРА**

970 00089/ 27 03 1997

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

**477/24 03 97**

**10. ДАТА НА ( ЧАСТИЧНА ) АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА**

Март 2003 год.

