

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

БОРИЗОЛ
(BORIZOL)

Склад:

діюча речовина: рилузол;

1 таблетка містить рилузолу 50 мг;

допоміжні речовини: кальцію гідрофосфат, целюлоза мікрокристалічна, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію кроскармелоза, магнію стеарат; плівкова оболонка: гідроксипропілметилцелюлоза, лактози моногідрат, титану діоксид (E 171), макрогол, триацетин.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті оболонкою, білого або білого з кремуватим відтінком кольору.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що діють на нервову систему. Рилузол.
Код АТХ N07X X02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Рилузол – похідне бензотіазолу, проявляє різнобічний вплив на механізм глутаматної нейротрансмісії. Рилузол впливає на процеси нервової передачі в структурах головного мозку, які контролюють рухові та чутливі функції організму. Механізм його дії до кінця не з'ясований. Припускається, що рилузол блокує процес вивільнення глутаматів. Глутамат (основний нейротрансмітер процесів збудження центральної нервової системи) відіграє певну роль у загибелі клітин. Активація синтезу глутамату має патогенетичне значення при нейродегенеративних захворюваннях мозку, тобто глутамат чинить пошкоджувальну дію на нейрони і може опосередковувати загибель клітин при пошкодженнях різної етіології. Активація глутаматної передачі призводить до послаблення спонтанної локомоції, а зменшення глутаматних впливів посилює моторику.

Застосування рилузолу сприяє можливості самостійно пересуватися, активізує моторні функції, відсуває термін необхідності проведення трахеотомії, штучної вентиляції легень у пацієнтів з бічним аміотрофічним склерозом.

Фармакокінетика.

Рилузол швидко всмоктується в шлунково-кишковому тракті. Максимальна концентрація в плазмі крові досягається через 60-90 хвилин після прийому. Всмоктуваність рилузолу становить 90 %, абсолютна біодоступність – 60 %.

Рівень та ступінь абсорбції знижуються після прийому препарату разом з їжею, що містить велику кількість жиру.

Рилузол розподіляється в усіх тканинах організму. Проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр та у грудне молоко. В крові 97 % рилузолу зв'язується з білками плазми, головним чином з альбумінами та ліпопротеїнами.

Метаболізм рилузолу здійснюється у печінці в два етапи: гідроксилування цитохромом P450 з подальшою глюкуронізацією.

Період напіввиведення становить 9-15 годин.

Близько 90 % рилузолу виводиться з сечею (60 % з них – у вигляді глюкуронідів), 10 % – з калом.

Клінічні характеристики.

Показання.

Для подовження життя або відстрочення часу проведення механічної вентиляції пацієнтам з боковим аміотрофічним склерозом (БАС).

Противоказання.

- Підвищена чутливість до рилузолу та до інших компонентів препарату;
- печінкова недостатність або перевищення у 3 рази верхньої межі норми активності печінкових трансаміназ.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Клінічних досліджень для оцінки взаємодії рилузолу з іншими лікарськими засобами не проводили.

Дослідження *in vitro* із застосуванням мікросом печінки людини вказують на те, що основним ізоензимом, задіяним у початковому окислювальному метаболізмі рилузолу, є CYP1A2.

Інгібітори CYP1A2 (наприклад, кофеїн, диклофенак, діазепам, ніцерголін, кломіпрамін, іміпрамін, флувоксамін, фенацетин, теофілін, амітриптилін і хінолони) потенційно здатні сповільнювати елімінацію рилузолу і, таким чином, посилювати його ефекти та збільшувати ризик рилузол-асоційованих побічних реакцій.

Індуктори CYP1A2 (наприклад, цигарковий дим, спечена на вугіллі їжа, рифампіцин, омепразол) можуть пришвидшувати його елімінацію та призводити до зниження його ефективності.

Особливості застосування.

Клінічні дослідження показали, що рилузол подовжує життя пацієнтам з БАС (див. розділ «Фармакодинаміка»). Тривалість життя була визначена для пацієнтів, які були живими, яким не проводили інтубацію з метою механічної вентиляції, а також трахеотомію.

Немає ніяких доказів того, що рилузол чинить терапевтичний ефект на моторну функцію, функцію легень, на фасцикуляції, м'язову силу і моторні симптоми. Рилузол не показав ефективності при застосуванні на пізніх стадіях БАС.

Безпеку та ефективність рилузолу досліджували тільки у пацієнтів з БАС. Тому препарат не слід застосовувати пацієнтам з будь-якою іншою формою захворювань моторних нейронів.

Порушення функції печінки.

Рилузол слід призначати з обережністю пацієнтам з порушенням функції печінки в анамнезі або пацієнтам з незначним підвищенням рівнів трансаміназ сироватки крові (АЛТ, АСТ у 3 рази вище верхньої межі норми) та рівнів білірубіну та/або гаммаглутамілтрансферази (ГГТ).

Початкове підвищення кількох показників функції печінки (особливо білірубіну) повинно виключати застосування рилузолу.

Через ризик розвитку гепатиту до початку та впродовж лікування рилузолом слід визначати рівні трансаміназ сироватки крові, включаючи АЛТ. Рівень АЛТ

слід визначати щомісяця впродовж перших 3 місяців лікування, кожні 3 місяці впродовж решти першого року та періодично надалі.

Рівні АЛТ слід частіше визначати у пацієнтів, у яких розвивається підвищення рівня АЛТ.

Рилузол слід відмінити, якщо рівень АЛТ зростає у 5 разів порівняно з верхньою межею норми. Немає досвіду зменшення дози або повторної спроби призначення препарату пацієнтам, у яких АЛТ перевищував у 5 разів верхню межу норми. Повторне призначення препарату пацієнтам у такій ситуації не може бути рекомендовано.

Нейтропенія.

Слід попередити пацієнтів про необхідність негайно повідомляти лікаря про будь-яке захворювання, що супроводжується гарячкою. Наявність гарячки зобов'язує лікаря негайно дослідити картину крові із визначенням кількості лейкоцитів та відмінити рилузол у разі виявлення нейтропенії.

Інтерстиціальне захворювання легень.

Випадки інтерстиціального захворювання легень були зареєстровані у пацієнтів, які отримували рилузол, деякі з них мали тяжкий перебіг. Якщо розвиваються такі респіраторні симптоми, як сухий кашель та/або диспное, слід провести рентгенологічне дослідження органів грудної клітки.

У разі виявлення ознак, що можуть вказувати на інтерстиціальне захворювання легень (наприклад, двосторонні дифузні затемнення в легенях), застосування рилузолу слід негайно припинити. У більшості відомих випадків симптоми зникали після припинення прийому рилузолу та симптоматичного лікування.

Пацієнти з порушенням функції нирок.

Досліджень із застосуванням багаторазових доз рилузолу у пацієнтів цієї категорії не проводили.

Допоміжні речовини.

Пацієнтам з порушеннями толерантності до вуглеводів, такими як вроджена галактоземія, синдром глюкозо-галактозної мальабсорбції, лактазна недостатність, не рекомендується застосування препарату через вміст у плівковій оболонці таблетки лактози.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Застосування препарату у період вагітності або годування груддю протипоказане.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Жодних досліджень впливу рилузолу на здатність керувати транспортними засобами або іншими механізмами не проводили, але пацієнтів слід попередити про можливість виникнення запаморочення або втрату свідомості у період лікування, тому не слід керувати автотранспортом або іншими механізмами під час лікування препаратом.

Спосіб застосування та дози.

Лікування призначає тільки лікар, який має досвід лікування захворювань моторних нейронів.

Рекомендована добова доза для дорослих або пацієнтів літнього віку становить 100 мг (50 мг через кожні 12 годин). Від збільшення добових доз ніякого істотного збільшення терапевтичного ефекту очікуватися не може. Тривалість курсу лікування визначає лікар.

Пацієнти з порушенням функції нирок: Боризол не рекомендується для застосування пацієнтам з порушенням функції нирок, оскільки в цій категорії пацієнтів досліджень з багаторазовим прийомом доз рилузолу не проводили (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнти літнього віку: з огляду на фармакокінетичні дані, спеціальних рекомендацій щодо застосування препарату цієї категорії пацієнтів немає.

Пацієнти з порушенням функції печінки: Боризол протипоказаний при печінковій недостатності або перевищенні у 3 рази верхньої межі норми рівня печінкових трансаміназ (див. розділ «Протипоказання»). Препарат слід призначати з обережністю пацієнтам із захворюваннями печінки (див. розділ «Особливості застосування» і розділ «Фармакокінетика»).

Немає спеціальних рекомендацій щодо дозування рилузолу для пацієнтів різної расової приналежності.

Діти.

Безпеку та ефективність застосування рилузолу дітям не вивчали, тому препарат не слід застосовувати у педіатричній практиці.

Передозування.

Симптоми: у поодиноких випадках передозування спостерігалися неврологічні і психічні симптоми, гостра токсична енцефалопатія зі ступором, коматозним станом, а також метгемоглобінемія.

Лікування: Специфічного антидоту немає. У випадку передозування рекомендується симптоматична та підтримуюча терапія.

Побічні реакції.

Найчастіше спостерігалися такі побічні реакції як астенія, нудота та відхилення від норми показників функціональних проб печінки.

Побічні реакції, інформація про які наведена нижче, класифіковані за органами і системами та частотою їх виникнення: дуже часто ($\geq 10\%$); часто ($\geq 1\%$ та $< 10\%$); нечасто ($\geq 0,1\%$ та $< 1\%$); рідко ($\geq 0,01\%$ та $< 0,1\%$); дуже рідко ($< 0,01\%$), з невідомою частотою (не можна визначити на основі наявних даних).

Кров та лімфатична система: нечасто – анемія; з невідомою частотою – тяжка нейтропенія.

Імунна система: нечасто – анафілактоїдні реакції, реакції анафілаксії, у тому числі ангіоневротичний набряк.

Нервова система: часто – головний біль, запаморочення, періоральна парестезія, сонливість, вертиго.

Серцево-судинна система: часто – тахікардія; нечасто – підвищення артеріального тиску.

Дихальна система: нечасто – зниження легеневої функції, інтерстиціальні захворювання легень, включаючи гіперсенситивні пневмоніти.

Травна система: дуже часто – нудота; часто – діарея, абдомінальний біль, блювання; нечасто – панкреатити. Можлива анорексія.

Гепатобіліарна система: дуже часто – підвищення рівня печінкових ферментів, у т.ч. АЛТ, в сироватці крові зазвичай у перші 3 місяці лікування рилузолом; підвищення цих показників зазвичай було минулим. Це підвищення може асоціюватися з жовтяницею. При безперервному застосуванні препарату впродовж 2-6 місяців рівень АЛТ може поступово знизитися до рівня, нижчого в 2 рази верхньої межі норми; з невідомою частотою – гепатит.

У пацієнтів, які брали участь у клінічних дослідженнях рилузолу, і у яких рівні АЛТ перевищували більше ніж у 5 разів верхню межу норми, лікування було припинене. Ці рівні у більшості випадків впродовж 2-4 місяців поверталися до значень, що були менше ніж у 2 рази нижчими верхньої межі норми.

Дані дослідження рилузолу свідчать про те, що в осіб монголоїдної раси існує більший ризик порушення функції печінки – аномальні показники печінкових тестів у 3,2 % (194/5995) пацієнтів монголоїдної раси та у 1,8 % (100/5641) пацієнтів європеїдної раси.

Загальні порушення: дуже часто – астения; часто – біль різної локалізації; повідомлялося про випадки розвитку ригідності м'язів.

Термін придатності. 3 роки.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці.

Умови зберігання.

В оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері, по 6 блістерів у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Публічне акціонерне товариство «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17.

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства

БОРИЗОЛ
(BORIZOL)

Состав:

действующее вещество: рилузол;

1 таблетка содержит рилузола 50 мг;

вспомогательные вещества: кальция гидрофосфат, целлюлоза микрокристаллическая, кремния диоксид коллоидный безводный, натрия кроскармеллоза, магния стеарат;

пленочная оболочка: гидроксипропилметилцеллюлоза, лактозы моногидрат, титана диоксид (Е 171), макрогол, триацетин.

Лекарственная форма. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства: таблетки круглой формы с двояковыпуклой поверхностью, покрытые оболочкой, белого или белого с кремоватым оттенком цвета.

Фармакотерапевтическая группа. Средства, действующие на нервную систему. Рилузол.

Код АТХ N07X X02.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Рилузол – производное бензотиазола, проявляет многостороннее влияние на механизм глутаматной нейротрансмиссии. Рилузол влияет на процессы нервной передачи в структурах головного мозга, контролирующих двигательные и чувствительные функции организма. Механизм его действия до конца не выяснен. Предполагается, что рилузол блокирует процесс высвобождения глутаматов. Глутамат (основной нейротрансмиттер процессов возбуждения центральной нервной системы) играет определенную роль в гибели клеток. Активация синтеза глутамата имеет патогенетическое значение при нейродегенеративных заболеваниях мозга, т.е. глутамат оказывает повреждающее действие на нейроны и может опосредствовать гибель клеток при повреждениях различной этиологии. Активация глутаматной передачи приводит к ослаблению спонтанной локомоции, а уменьшение глутаматных влияний усиливает моторику.

Применение рилузола способствует возможности самостоятельно передвигаться, активизирует моторные функции, отодвигает срок необходимости проведения трахеотомии, искусственной вентиляции легких у пациентов с боковым амиотрофическим склерозом.

Фармакокинетика.

Рилузол быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 60-90 минут после приема. Всасываемость рилузола составляет 90 %, абсолютная биодоступность – 60 %. Уровень и степень абсорбции снижаются после приема препарата вместе с пищей, содержащей большое количество жира.

Рилузол распределяется во всех тканях организма. Проникает через гематоэнцефалический барьер и в грудное молоко. В крови 97 % рилузола связывается с белками плазмы, главным образом с альбуминами и липопротеинами.

Метаболизм рилузола осуществляется в печени в два этапа: гидроксилирование цитохромом P450 с последующей глюкуронизацией.

Период полувыведения составляет 9-15 часов.

Около 90 % рилузола выводится с мочой (60 % из них – в виде глюкуронидов), 10 % – с калом.

Клинические характеристики.

Показания.

Для продления жизни или отсрочки времени проведения механической вентиляции пациентам с боковым амиотрофическим склерозом (БАС).

Противопоказания.

- Повышенная чувствительность к рилузолу и к другим компонентам препарата;
- печеночная недостаточность или превышение в 3 раза верхней границы нормы активности печеночных трансаминаз.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Клинических исследований для оценки взаимодействия рилузола с другими лекарственными средствами не проводили.

Исследования *in vitro* с применением микросом печени человека указывают на то, что основным изоэнзимом, задействованным в начальном окислительном метаболизме рилузола, является CYP1A2.

Ингибиторы CYP1A2 (например, кофеин, диклофенак, диазепам, ницерголин, кломипрамин, имипрамин, флувоксамин, фенацетин, теofilлин, амитриптилин и хинолоны) потенциально способны замедлять элиминацию рилузола и, таким образом, усиливать его эффекты и увеличивать риск рилузол-ассоциированных побочных реакций.

Индукторы CYP1A2 (например, сигаретный дым, испеченная на углях еда, рифампицин, омепразол) могут ускорять его элиминацию и приводить к снижению его эффективности.

Особенности применения.

Клинические исследования показали, что рилузол продлевает жизнь пациентам с БАС (см. раздел «Фармакодинамика»). Продолжительность жизни была определена для пациентов, которые были живыми, которым не проводили интубацию с целью механической вентиляции, а также трахеотомию.

Нет никаких доказательств того, что рилузол оказывает терапевтический эффект на моторную функцию, функцию легких, на фасцикуляции, мышечную силу и моторные симптомы. Рилузол не показал эффективности при применении на поздних стадиях БАС.

Безопасность и эффективность рилузола исследовали только у пациентов с БАС. Поэтому препарат не следует применять пациентам с любой другой формой заболеваний моторных нейронов.

Нарушение функции печени.

Рилузол следует назначать с осторожностью пациентам с нарушением функции печени в анамнезе или пациентам с незначительным повышением уровня

трансаминаз сыворотки крови (АЛТ, АСТ в 3 раза выше верхней границы нормы) и уровней билирубина и/или гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ).

Начальное повышение нескольких показателей функции печени (особенно билирубина) должно исключать применение рилузола.

Из-за риска развития гепатита до начала и в процессе лечения рилузолом следует определять уровни трансаминаз сыворотки крови, включая АЛТ. Уровень АЛТ следует определять ежемесячно в течение первых 3 месяцев лечения, каждые 3 месяца до конца первого года и периодически в дальнейшем. Уровни АЛТ следует чаще определять у пациентов, у которых развивается повышение уровня АЛТ.

Рилузол следует отменить, если уровень АЛТ повышается в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы. Нет опыта уменьшения дозы или повторной попытки назначения препарата пациентам, у которых АЛТ превышал в 5 раз верхнюю границу нормы. Повторное назначение препарата пациентам в такой ситуации не может быть рекомендовано.

Нейтропения.

Следует предупредить пациентов о необходимости немедленно сообщать врачу о любом заболевании, сопровождающемся лихорадкой. Наличие лихорадки обязывает врача немедленно исследовать картину крови с определением количества лейкоцитов и отменить рилузол в случае выявления нейтропении.

Интерстициальное заболевание легких.

Случаи интерстициального заболевания легких были зарегистрированы у пациентов, получавших рилузол, некоторые из них имели тяжелое течение. Если развиваются такие респираторные симптомы, как сухой кашель и/или диспноэ, следует провести рентгенологическое исследование органов грудной клетки.

В случае выявления признаков, которые могут указывать на интерстициальное заболевание легких (например, двусторонние диффузные затемнения в легких), применение рилузола следует немедленно прекратить. В большинстве известных случаев симптомы исчезали после прекращения приема рилузола и симптоматического лечения.

Пациенты с нарушением функции почек.

Исследований с применением многократных доз рилузола у пациентов этой категории не проводили.

Вспомогательные вещества.

Пациентам с нарушениями толерантности к углеводам, таким как врожденная галактоземия, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции, лактазная недостаточность, не рекомендуется применение препарата из-за содержания в пленочной оболочке таблетки лактозы.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Применение препарата в период беременности или кормления грудью противопоказано.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Никаких исследований влияния рилузола на способность управлять транспортными средствами или другими механизмами не проводили, но пациентов следует предупредить о возможности возникновения

головокружения или потери сознания в период лечения, поэтому не следует управлять автотранспортом или другими механизмами во время лечения препаратом.

Способ применения и дозы.

Лечение назначает только врач, имеющий опыт лечения заболеваний моторных нейронов.

Рекомендуемая суточная доза для взрослых или пациентов пожилого возраста составляет 100 мг (50 мг через каждые 12 часов). От увеличения суточных доз никакого существенного увеличения терапевтического эффекта ожидать не может. Продолжительность курса лечения определяет врач.

Пациенты с нарушением функции почек: Боризол не рекомендуется для применения пациентам с нарушением функции почек, поскольку в этой категории пациентов исследований с многократным приемом доз рилузола не проводили (см. раздел «Особенности применения»).

Пациенты пожилого возраста: с учетом фармакокинетических данных, специальных рекомендаций по применению препарата этой категории пациентов нет.

Пациенты с нарушением функции печени: Боризол противопоказан при печеночной недостаточности или превышении в 3 раза верхней границы нормы уровня печеночных трансаминаз (см. раздел «Противопоказания»). Препарат следует назначать с осторожностью пациентам с заболеваниями печени (см. раздел «Особенности применения» и раздел «Фармакокинетика»).

Нет специальных рекомендаций по дозированию рилузола для пациентов различной расовой принадлежности.

Дети.

Безопасность и эффективность применения рилузола детям не изучали, поэтому препарат не следует применять в педиатрической практике.

Передозировка.

Симптомы: в единичных случаях передозировки наблюдались неврологические и психические симптомы, острая токсическая энцефалопатия со ступором, коматозным состоянием, а также метгемоглобинемия.

Лечение: Специфического антидота нет. В случае передозировки рекомендуется симптоматическая и поддерживающая терапия.

Побочные реакции.

Наиболее часто наблюдались такие побочные реакции как астения, тошнота и отклонение от нормы показателей функциональных проб печени.

Побочные реакции, информация о которых приведена ниже, классифицированы по органам и системам и по частоте их возникновения: очень часто ($\geq 10\%$); часто ($\geq 1\%$ и $< 10\%$); нечасто ($\geq 0,1\%$ и $< 1\%$); редко ($\geq 0,01\%$ и $< 0,1\%$); очень редко ($< 0,01\%$), с неизвестной частотой (нельзя определить на основании имеющихся данных).

Кровь и лимфатическая система: нечасто – анемия; с неизвестной частотой – тяжелая нейтропения.

Иммунная система: нечасто – анафилактические реакции, реакции анафилаксии, в том числе ангионевротический отек.

Нервная система: часто – головная боль, головокружение, периоральная парестезия, сонливость, вертиго.

Сердечно-сосудистая система: часто – тахикардия; нечасто – повышение артериального давления.

Дыхательная система: нечасто – снижение легочной функции, интерстициальные заболевания легких, включая гиперсенситивные пневмониты.

Пищеварительная система: очень часто – тошнота; часто – диарея, абдоминальная боль, рвота; нечасто – панкреатиты. Возможна анорексия.

Гепатобилиарная система: очень часто – повышение уровня печеночных ферментов, в т.ч. АЛТ, в сыворотке крови обычно в первые 3 месяца лечения рилузолом; повышение этих показателей обычно было преходящим. Это повышение может ассоциироваться с желтухой. При непрерывном применении препарата в течение 2-6 месяцев уровень АЛТ может постепенно снизиться до уровня, что ниже в 2 раза верхней границы нормы; с неизвестной частотой – гепатит.

У пациентов, участвовавших в клинических исследованиях рилузола, и у которых уровни АЛТ превышали более чем в 5 раз верхнюю границу нормы, лечение было прекращено. Эти уровни в большинстве случаев в течение 2-4 месяцев возвращались к значениям, которые были менее чем в 2 раза ниже верхней границы нормы.

Данные исследования рилузола свидетельствуют о том, что у лиц монголоидной расы существует больший риск нарушения функции печени – аномальные показатели печеночных тестов у 3,2 % (194/5995) пациентов монголоидной расы и у 1,8 % (100/5641) пациентов европеоидной расы.

Общие нарушения: очень часто – астения; часто – боль различной локализации; сообщалось о случаях развития ригидности мышц.

Срок годности. 3 года.

Не применять после окончания срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения.

В оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка.

По 10 таблеток в блистере, по 6 блистеров в пачке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель.

Публичное акционерное общество «Научно-производственный центр «Борщаговский химико-фармацевтический завод».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

Украина, 03134, г. Киев, ул. Мира, 17.