

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування препарату

РІЛУТЕК[®]
(RILUTEK[®])

Склад:

діюча речовина: рилузол;

1 таблетка містить 50 мг рилузолу;

допоміжні речовини:

таблетка-ядро: кальцію фосфат двоосновний безводний, целюлоза мікрокристалічна, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, натрію кроскармеллоза;

оболонка: гідроксипропілметилцелюлоза, поліетиленгліколь 6000 (макрогол 6000), титану діоксид (Е 171).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що діють на нервову систему. Код АТСN07X X02.

Клінічні характеристики.

Показання. Рілутек[®] показаний для подовження життя або часу проведення механічної вентиляції для пацієнтів з боковим аміотрофічним склерозом (БАС).

Протипоказання.

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

Спосіб застосування та дози.

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

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

Пацієнти з порушенням функції нирок: Рілутек[®] не рекомендується для застосування пацієнтам з порушенням функції нирок, оскільки цій категорії пацієнтів не проводилося досліджень з регулярним прийомом доз препарату (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнти літнього віку: виходячи з даних щодо фармакокінетики, спеціальних інструкцій щодо застосування препарату Рілутек[®] у цій категорії пацієнтів немає.

Пацієнти з порушенням функції печінки: Рілутек[®] протипоказаний при печінковій недостатності або перевищенні верхньої межі норми рівня печінкових трансаміназ у 3 рази (див. розділ «Протипоказання»).

Рилузол слід призначати з обережністю пацієнтам із захворюваннями печінки (див. розділ «Особливості застосування» і розділ «Фармакокінетика»).

Побічні реакції.

У клінічному дослідженні III фази за участю хворих на бічний аміотрофічний склероз (БАС), які отримували лікування рилузолом, найчастіше спостерігалися такі побічні реакції як астения, нудота та відхилення від норми показників функціональних проб печінки. Побічні ефекти перераховані нижче і класифіковані за частотою їх виникнення: ті, що виникали дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), з невідомою частотою (не можна визначити на основі наявних даних).

Порушення з боку крові та лімфатичної системи

Нечасто: анемія.

З невідомою частотою: тяжка нейтропенія.

Порушення з боку імунної системи

Нечасто: анафілактоїдна реакція, ангіоневротичний набряк.

Нервові розлади

Часто: головний біль, запаморочення, оральна парестезія та сонливість.

Порушення з боку серця

Часто: тахікардія.

Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння

Нечасто: інтерстиціальне захворювання легень.

Порушення з боку травного тракту

Дуже часто: нудота.

Часто: діарея, біль у животі, блювання.

Нечасто: панкреатит.

Порушення з боку печінки та жовчовивідних шляхів

Дуже часто: відбувається зміна показників функції печінки (з результатів дослідження видно, що в осіб монголоїдної раси існує більший ризик порушення функції печінки – 3,2 % (194/5995) і 1,8 % (100/5641) пацієнтів європеїдної раси). Підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), як правило, спостерігається у перші 3 місяці терапії рилузолем. Зазвичай це явище минуще.

При тривалому застосуванні препарату рівень АЛТ протягом 2-6 місяців може поступово зменшитися до величин, нижчих за подвійну верхню межу норми. Підвищення рівня АЛТ може супроводжуватися жовтяницею.

У пацієнтів (n = 20), які брали участь у клінічних дослідженнях, і у яких рівні АЛТ більш ніж у 5 разів перевищували значення ВМН, лікування було припинене. Ці рівні у більшості випадків протягом 2-4 місяців поверталися до значення, більш ніж удвічі меншого від значення ВМН.

З невідомою частотою: гепатит

Загальні порушення

Дуже часто: астенія.

Часто: біль.

Передозування.

У поодиноких випадках передозування спостерігалися неврологічні і психіатричні симптоми, гостра токсична енцефалопатія зі ступором, коматозним станом, а також метгемоглобнемія.

У випадку передозування рекомендується симптоматичне лікування.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Застосування препарату Рілутек® протипоказано у період вагітності або годування груддю.

Діти.

Безпека та ефективність застосування рилузолу при нейродегенеративних процесах у дітей не вивчалися, тому його не рекомендується призначати даній категорії пацієнтів.

Особливості застосування.

Клінічні випробування показали, що препарат подовжує життя пацієнтам з БАС (див. розділ «Фармакодинаміка»). Тривалість життя була визначена для пацієнтів, які були живими, яким не було виконано інтубації з метою механічної вентиляції, а також трахеотомії.

Немає свідчень про те, що Рілутек® чинить терапевтичну дію на моторну функцію, легеневу функцію, фасцикуляцію, міцність м'язів і моторні симптоми. Було показано, що на пізніх стадіях БАС Рілутек® неефективний.

Безпека та ефективність препарату Рілутек® досліджувалися тільки на пацієнтах з БАС. Таким чином, препарат не слід застосовувати пацієнтам з будь-якою іншою формою захворювань моторних нейронів.

Пацієнти з порушенням функції печінки.

Рилузол слід призначати з обережністю пацієнтам із захворюваннями печінки в анамнезі та при незначному підвищенні рівнів трансаміназ сироватки крові (АЛТ, АСТ у 3 рази вище верхньої межі норми), а також рівнів білірубину та/або гаммаглутамілтрансферази (ГГТ).

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

Перед початком і під час лікування рилузолем рекомендують визначати рівні трансаміназ сироватки крові, включаючи АЛТ, оскільки існує загроза розвитку гепатиту. Рівень АЛТ слід визначати щомісяця впродовж перших 3 місяців лікування, кожні 3 місяці впродовж решти першого року і надалі періодично. У пацієнтів, у яких підвищується рівень АЛТ, це дослідження слід проводити частіше.

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 зростає у 5 разів порівняно з верхньою межею норми. Повторне призначення препарату пацієнтам у такій ситуації не можна рекомендувати.

Нейтропенія.

Треба попередити пацієнтів про необхідність негайно повідомити лікаря про будь-яке захворювання, що супроводжується гарячкою. Наявність гарячки зобов'язує лікаря негайно здійснити дослідження крові із визначенням кількості лейкоцитів, щоб у разі наявності нейтропенії відмінити рилузол.

Інтерстиціальне захворювання легень.

Серед хворих, які отримували лікування рилузолем, відомі випадки розвитку інтерстиціального захворювання легень, що іноді мало тяжкий перебіг. У разі виникнення таких симптомів зі сторони дихальної системи як сухий кашель та/або диспное потрібно провести рентгенологічне дослідження грудної клітки. Якщо буде виявлено ознаки, що можуть вказувати на інтерстиціальне захворювання легень (наприклад двосторонні дифузні затемнені ділянки у легенях), застосування рилузолу слід одразу припинити. У більшості відомих випадків симптоми зникали після припинення прийому рилузолу та симптоматичного лікування.

Пацієнти з порушенням функції нирок.

Дослідження із застосуванням повторних доз препарату у пацієнтів цієї категорії не здійснювалися.

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

Не проводилося жодних досліджень впливу на здатність керувати транспортними засобами і працювати з механізмами, але пацієнтів слід попередити про потенційну можливість виникнення запаморочення або втрату свідомості у період лікування препаратом Рілутек®, тому не слід керувати автомобілем або працювати з іншими механізмами під час лікування препаратом.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Клінічних досліджень, у яких би вивчали взаємодію рилузолу з іншими лікарськими засобами, не здійснювали.

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 кофейн, диклофенак, діазепам, ніцерголін, кломіпрамін, іміпрамін, флувоксамін, фенацетин, теофілін, амітриптилін і хінолони) потенційно спроможні сповільнити швидкість елімінації рилузолу. Натомість індуктори CYP1A2 (наприклад цигарковий дим, спечена на вугіллі їжа, рифампіцин і омепразол) можуть прискорювати його елімінацію.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Патогенез бічного аміотрофічного склерозу остаточно не встановлений. Вважається, що 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 виявляє ушкоджуючу дію на нейрони і може спричиняти загибель клітин при ушкодженнях різної етіології. Активація глутаматної передачі призводить до послаблення спонтанної локомоції, а зменшення глутаматних впливів посилює моторику. Припускається, що рилузол блокує процес вивільнення глутаматів. Механізм його дії до кінця не з'ясований.

Фармакокінетика.

Абсорбція. Абсорбція рилузолу після перорального застосування є швидкою, і максимальні концентрації у плазмі крові спостерігаються через 60-90 хвилин ($C_{max} = 173 \pm 72$ (СВ) нг/мл). Абсорбується приблизно 90 % від застосованої дози, абсолютна біодоступність становить

60 ± 18 %.

Швидкість та ступінь абсорбції знижуються у разі прийому рилузолу разом з жирною їжею ($C_{\max}$ зменшується на 44 %, ППК зменшується на 17 %).

Розподіл. Рилузол швидко розподіляється по всьому організму. Також показано, що він проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр. Об'єм розподілу рилузолу становить приблизно 245 ± 69 л (3,4 л/кг).

Зв'язування рилузолу з білками крові становить близько 97 %, він зв'язується в основному з сироватковим альбуміном та ліпопротеїнами.

Метаболізм. У плазмі крові рилузол циркулює головним чином у незміненому вигляді. Його метаболізм має екстенсивний характер і відбувається за участю цитохрому P450, після чого він піддається глюкуронідації. Результати дослідження *in vitro* з використанням мікросом печінки людини свідчать, що основним ізоферментом, що здійснює первинний окисний метаболізм рилузолу, є CYP 1A2. Метаболіти, що виявляються у сечі – це три фенольних похідних, одне урєдо-похідне та незмінений рилузол. Основний шлях метаболізму рилузолу – це первинне окислення під дією цитохрому P450 1A2 з утворенням N-гідрокси-рилзуолу (RPR 112512), головного активного метаболіту рилузолу. Потім цей метаболіт швидко кон'югує з глюкуроновою кислотою з утворенням O- та N-глюкуронідів.

Виведення. Період напіввиведення становить від 9 до 15 годин. Рилузол виводиться головним чином із сечею. Загалом екскреція через нирки становить приблизно 90 % від застосованої дози. Більш ніж 85 % його метаболітів у сечі – це глюкуроніди. Лише 2 % від дози рилузолу виявляється у сечі у незміненому вигляді.

Особливі категорії пацієнтів

Пацієнти з порушенням функції нирок: немає суттєвої різниці між фармакокінетичними параметрами у пацієнтів з помірною або тяжкою хронічною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну від 10 до 50 мл /хв-1) і здорових добровольців після перорального застосування однієї дози рилузолу в 50 мг.

Пацієнти літнього віку: фармакокінетичні параметри рилузолу після застосування кількох доз (4,5 дня лікування з прийомом 50 мг рилузолу 2 рази на добу) у пацієнтів літнього віку (> 70 років) не змінюються.

Пацієнти з порушенням функції печінки: AUC рилузолу після перорального застосування однієї дози 50 мг зростає приблизно у 1,7 раза у пацієнтів з легкою хронічною печінковою недостатністю і приблизно у 3 рази у пацієнтів з помірною хронічною печінковою недостатністю.

Раса: у клінічному дослідженні, яке проводилося з метою оцінки фармакокінетичних властивостей рилузолу і його метаболіту N-гідроксирилзуолу після його перорального прийому 2 рази на добу протягом 8 днів, з участю 16 здорових чоловіків монголоїдної раси і 16 здорових дорослих чоловіків європейської раси, виявлено меншу ефективність рилузолу у пацієнтів монголоїдної раси ($C_{\max}$ 0,85 [90 % CI 0,68-1,08] і OHK_{inf} 0,88 [90 % CI 0,69-1,13]) і подібний вплив з боку метаболіту. Клінічна значущість цих результатів невідома.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: білі таблетки капсулоподібної форми з гравіюванням «RPR 202» з одного боку.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці. Зберігати при температурі не вище + 25 °C.

Упаковка.

№ 56 (14x4): по 14 таблеток у блістері, по 4 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Санofi Вінтроп Індастріа, Франція/Sanofi Winthrop Industrie, France.

Місцезнаходження.

56 рут де Шуазі о Бак, F-60205 Комп'єнь Седекс, Франція/56 Route de Choisy au Bac, F-60205 Compiègne Cedex, France.

Заявник.

ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна/Sanofi-Aventis Ukraine LLC, Ukraine.