

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

RILUTEK50 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține riluzol 50 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimatele au formă de capsulă, de culoare albă, inscripționate cu "RPR 202" pe una dintre fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

RILUTEK este indicat pentru prelungirea vieții sau a perioadei până la instituirea ventilației mecanice

la pacienții cu scleroză laterală amiotrofică (SLA).

Studiile clinice au demonstrat că RILUTEK prelungește supraviețuirea la pacienții cu SLA (vezi

pct. 5.1). Supraviețuirea a fost definită în funcție de pacienții care au supraviețuit neintubați în vederea

ventilației mecanice și fără traheotomie.

Nu există dovezi că RILUTEK are efecte terapeutice asupra funcției motorii, funcției pulmonare,

fasciculațiilor, forței musculare și simptomelor motorii. RILUTEK nu s-a dovedit a fi eficace în

stadiile avansate ale SLA.

Siguranța și eficacitatea RILUTEK au fost studiate numai în SLA. De aceea, RILUTEK nu trebuie

utilizat la pacienții cu orice alte forme de boală a neuronului motor.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu RILUTEK trebuie inițiat numai de către medici specialiști, cu experiență în tratamentul bolilor neuronului motor.

Doze

Doza recomandată la adulți și persoane vârstnice este de 100 mg pe zi (50 mg la interval de 12 ore).

Nu este de așteptat o creștere semnificativă a beneficiului la administrarea de doze zilnice

mai mari.

Grupuri speciale de pacienți

Insuficiență renală

RILUTEK nu este recomandat pentru utilizare la pacienții cu insuficiență renală, deoarece nu s-au

efectuat studii cu doze repetate la această grupă de pacienți (vezi pct. 4.4).

Persoane vârstnice

Pe baza datelor de farmacocinetică, nu există instrucțiuni speciale pentru utilizarea RILUTEK la

această grupă de pacienți.

Insuficiență hepatică

Vezi pct. 4.3, 4.4
și 5.2

Copii și adolescenți

RILUTEK nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți, din cauza lipsei datelor privind

siguranța și eficacitatea riluzolului în oricare dintre bolile neurodegenerative care apar la copii sau

adolescenți.

Mod de administrare

Administrare orală

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Boală hepatică sau valori inițiale ale transaminazelor de 3 ori mai mari decât limita superioară a valorilor normale.

Paciente gravide sau care alăptează.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Insuficiență hepatică

Riluzolul trebuie prescris cu prudență la pacienții cu antecedente de disfuncție hepatică sau la cei cu

valori ușor crescute ale transaminazelor plasmatice (ALT/SGPT; AST/SGOT până la o valoare de

3 ori mai mare decât limita superioară a valorilor normale (LSVN)), ale bilirubinei și/sau

gama- glutamil transferazei (GGT). Creșterea valorilor față de cele inițiale pentru mai multe teste

funcționale hepatice (mai ales bilirubină crescută) trebuie să excludă utilizarea riluzolului (vezi

pct. 4.8).

Ca urmare a riscului de apariție a hepatitei, transaminazele plasmatice, inclusiv ALT, trebuie să fie

măsurate înaintea și în timpul tratamentului cu riluzol. ALT trebuie măsurată în fiecare lună în timpul

primelor 3 luni de tratament, la fiecare 3 luni în restul primului an și apoi periodic.

Monitorizarea

trebuie făcută mai des la pacienții care prezintă valori mari ale ALT.

Tratamentul cu riluzol trebuie întrerupt dacă valorile ALT ating de 5 ori LSVN. Nu există

experiență

privind reducerea dozei sau readministrarea ulterioară la pacienții care au dezvoltat o creștere a ALT de până la 5 ori LSVN. În această situație, nu poate fi recomandată readministrarea riluzolului la pacienți.

Neutropenie

Pacienții trebuie atenționați să-și informeze medicii despre apariția oricărei afecțiuni febrile.

Anunțarea/apariția unei afecțiuni febrile trebuie să determine medicii să verifice imediat numărul

leucocitelor și să întrerupă tratamentul cu riluzol în caz de neutropenie (vezi pct. 4.8).

Boală pulmonară interstițială

Au fost raportate cazuri de boală pulmonară interstițială la pacienți tratați cu riluzol; unele dintre

acestea au fost severe (vezi pct. 4.8). Dacă apar simptome respiratorii, cum ar fi tuse uscată și/sau

dispnee, trebuie efectuată radiografie toraco-pulmonară; în cazul identificării unor imagini sugestive

pentru boală pulmonară interstițială (de exemplu opacități pulmonare difuze bilaterale), tratamentul cu

riluzol trebuie întrerupt imediat. În majoritatea cazurilor raportate, simptomele s-au remis după întreruperea administrării medicamentului și tratament simptomatic.

Insuficiență renală

Nu s-au efectuat studii cu doze repetate la pacienți cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2).

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu

conține sodiu”

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost efectuate studii care să evalueze interacțiunile riluzolului cu alte medicamente.

Studiile in vitro care au utilizat preparate hepatice microzomale umane sugerează că CYP 1A2 este

principală izoenzimă implicată în metabolizarea oxidativă inițială a riluzolului. Este posibil ca

inhibitorii CYP 1A2 (de exemplu cafeină, diclofenac, diazepam, nicergolină, clomipramină,

imipramină, fluvoxamină, fenacetină, teofilină, amitriptilină și chinolone) să scadă eliminarea

riluzolului, în timp ce inductorii CYP 1A2 (de exemplu fumul de țigară, mâncarea preparată la grătar,

rifampicina și omeprazolul) ar putea crește eliminarea riluzolului.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

RILUTEK este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3 și 5.3).

Nu există experiență clinică cu riluzol la femeile gravide.

Alăptarea

RILUTEK este contraindicat la femei care alăptează (vezi pct. 4.3 și 5.3).

Nu se cunoaște dacă riluzolul se excretă în laptele uman.

Fertilitatea

Studiile de fertilitate efectuate la șobolan au evidențiat afectarea ușoară a funcției de reproducere și a

fertilității la doze de 15 mg/kg și zi (care sunt mai mari decât doza terapeutică), probabil din cauza

sedării și letargiei.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pacienții trebuie avertizați despre posibilitatea apariției de amețeli sau vertij și sfătuiți să nu conducă

vehicule și să nu folosească utilaje dacă apar astfel de simptome.

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În studiile de fază III efectuate la pacienți cu SLA tratați cu riluzol, cele mai frecvent raportate reacții adverse au fost astenie, greață și modificări ale testelor funcționale hepatice.

Rezumatul reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse sunt enumerate mai jos, clasificate în funcție de frecvența acestora, definită prin

următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente

($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută

(care nu poate fi estimată din datele disponibile).

	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice			Anemie	Neutropenie severă (vezi pct. 4.4)
Tulburări ale sistemului imunitar			Reacție anafilactoidă , angioedem	

	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee, amețeli, parestezii orale, somnolență		
Tulburări cardiace		Tahicardie		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Boală pulmonară interstițială (vezi pct. 4.4)	
Tulburări gastro- intestinale	Greață	Diaree, durere abdominală, vărsături	Pancreatită	
Tulburări hepatobiliare	Rezultate anormale la testele funcției hepatice			Hepatită
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie	Durere		

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Tulburări hepatobiliare

De obicei, creșteri ale valorilor concentrației plasmatice ale alanin- aminotransferazei apar în decurs de

3 luni după începerea tratamentului cu riluzol; acestea sunt în general tranzitorii, iar valorile revin sub

dublul LSVN după 2 până la 6 luni, în cazul continuării tratamentului. Aceste creșteri se pot asocia cu

icter. La pacienții (n=20) din studii clinice cu creșteri ale ALT de peste 5 ori mai mari decât LSVN,

tratamentul a fost întrerupt și valorile au revenit, în majoritatea cazurilor, sub dublul LSVN în 2 până

la 4 luni (vezi pct. 4.4).

Datele din studiile clinice indică faptul că pacienții asiatici pot fi mai susceptibili la apariția de

rezultate anormale la testele funcției hepatice – 3,2% (194 din 5995) din pacienții asiatici și 1,8% (100

din 5641) din pacienții caucazieni.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru

permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din

domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului

național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În cazuri izolate, au fost observate simptome neurologice și psihice, encefalopatie toxică acută cu stupor, comă și methemoglobinemie.

În caz de supradozaj, tratamentul este simptomatic și de susținere.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte medicamente pentru sistemul nervos, codul ATC: N07XX02

Mecanism de acțiune

Deși patogenia SLA nu este complet elucidată, se pare că glutamatul (neurotransmițătorul excitator

principal din sistemul nervos central) joacă un rol în moartea celulelor din cadrul acestei boli.

Se presupune că riluzolul acționează prin inhibarea proceselor care implică glutamatul. Mecanismul de

acțiune este neclar.

Eficacitate și siguranță clinică

Într-un studiu, 155 pacienți au fost randomizați pentru administrare de riluzol 100 mg pe zi (50 mg de două ori pe zi) sau placebo și au fost urmăriți timp de 12 până la 21 de luni. Supraviețuirea, definită în

paragraful al doilea al pct. 4.1, a fost semnificativ mai mare la pacienții cărora li s-a administrat

riluzol, comparativ cu cei tratați cu placebo. Valoarea mediană a timpului de supraviețuire a fost de

17,7 luni pentru riluzol, comparativ cu 14,9 luni pentru placebo.

Într-un studiu doză-răspuns, 959 pacienți cu SLA au fost randomizați într-unul din patru grupuri terapeutice: riluzol 50, 100, 200 mg pe zi sau placebo și au fost urmăriți timp de 18 luni. La pacienții

tratați cu riluzol 100 mg pe zi, supraviețuirea a fost semnificativ mai mare comparativ cu cei tratați cu

placebo. Efectul riluzolului la 50 mg pe zi nu a fost semnificativ statistic comparativ cu placebo, iar

efectul riluzolului la 200 mg pe zi a fost comparabil cu cel la 100 mg pe zi. Valoarea mediană a

timpului de supraviețuire a fost de aproximativ 16,5 luni pentru riluzol 100 mg pe zi, comparativ cu

13,5 luni cu placebo.

Într-un studiu pe grupuri paralele realizat pentru evaluarea eficacității și siguranței riluzolului la pacienți într-un stadiu avansat al bolii, timpul de supraviețuire și funcția motorie sub riluzol nu au fost diferite semnificativ statistic față de placebo. În acest studiu, majoritatea pacienților au avut o capacitate vitală sub 60%.

Într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, realizat pentru a evalua eficacitatea și siguranța riluzolului la pacienți japonezi, 204 pacienți au fost randomizați pentru administrare de riluzol 100 mg pe zi (50 mg de două ori pe zi) sau placebo și au fost urmăriți timp de 18 luni. În acest studiu, criteriile de evaluare a eficacității au fost incapacitatea de a merge singur, pierderea funcției membrelor

superioare, traheostomie, necesitatea ventilației mecanice, alimentare pe sondă gastrică sau deces. La

pacienții tratați cu riluzol, supraviețuirea fără traheostomie nu a fost diferită semnificativ față de cei

tratați cu placebo. Cu toate acestea, puterea acestui studiu de a detecta diferențe între grupurile

terapeutice a fost mică. Meta-analiza care a inclus acest studiu și pe cele descrise mai sus a relevat un

efect mai puțin marcat al riluzolului asupra ratei de supraviețuire, comparativ cu placebo, cu toate că

diferențele au rămas semnificative statistic.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica riluzolului a fost evaluată la voluntari sănătoși de sex masculin după o administrare

unică pe cale orală de 25 până la 300 mg și după administrare pe cale orală de doze repetate de 25

până la 100 mg, de două ori pe zi. Concentrațiile plasmatice au crescut liniar cu doza, iar profilul

farmacocinetic este independent de doză. După administrări repetate (10 zile de tratament cu 50 mg

riluzol de două ori pe zi), concentrația plasmatică a riluzolului nemodificat a crescut de două ori, iar

starea de echilibru a fost atinsă în mai puțin de 5 zile.

Absorbție

După administrare pe cale orală, riluzolul se absoarbe rapid, atingând concentrația plasmatică maximă

în 60 până la 90 minute ($C_{\max}=173 \pm 72$ (DS) ng/ml). Aproximativ 90% din doză se absoarbe, iar

biodisponibilitatea absolută este de $60 \pm 18\%$.

Viteza și gradul absorbției sunt reduse atunci când riluzolul este administrat cu alimente cu conținut

lipidic mare (scădere a C_{max} de 44%, scădere a ASC de 17%).

Distributie

Riluzolul se distribuie în proporție mare în tot organismul și s-a dovedit că traversează bariera

hemato-encefalică. Volumul aparent de distribuție al riluzolului este de aproximativ 245 ± 69 l (3,4 l/kg). Riluzolul se leagă de proteinele plasmatice în proporție de aproximativ 97%, în special de

albumina plasmatică și de lipoproteine.

Metabolizare

În plasmă, riluzolul se regăsește predominant nemodificat și este metabolizat intensiv în principal la nivelul citocromului P450 și, ulterior, prin glucuronoconjugare. Studii in vitro, pe preparate hepatice

umane, au demonstrat că 1A2 este principala izoenzimă a citocromului P450 implicată în metabolizarea riluzolului. În urină, sunt identificați ca metaboliți trei derivați fenolici, un ureo-derivat, precum și riluzol nemodificat.

Mecanismul principal de metabolizare a riluzolului este oxidarea inițială de către izoenzima 1A2 a

citocromului P450 cu producere de N-hidroxi-riluzol (RPR112512), metabolitul activ principal al

riluzolului. Acest metabolit este rapid glucuronoconjugat în O- și N-glucuronoconjugăți.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 9 până la 15 ore. Riluzolul se elimină în

principal prin urină.

Excreția urinară totală realizează eliminarea a aproximativ 90% din doză.

Glucuronoconjugării

reprezintă mai mult de 85% din metaboliții din urină. Numai 2% din doză a fost regăsită în urină sub

formă de riluzol nemodificat.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

După administrarea pe cale orală a unei doze unice de 50 mg riluzol, nu s-au observat diferențe

semnificative între parametrii farmacocinetici ai riluzolului la pacienții cu insuficiență renală cronică

moderată sau severă (clearance al creatininei între 10 și 50 ml/min) față de voluntarii sănătoși.

Persoane vârstnice

Parametrii farmacocinetici ai riluzolului după administrare repetată (4,5 zile de tratament cu 50 mg

riluzol, de două ori pe zi) nu sunt afectați la vârstnici (>70 de ani).

Insuficiență hepatică

ASC a riluzolului după o doză unică administrată oral de 50 mg crește de aproximativ 1,7 ori la

pacienții cu insuficiență hepatică cronică ușoară și de aproximativ 3 ori la pacienții cu insuficiență

hepatică cronică moderată.

Rasă

Un studiu clinic efectuat pentru evaluarea farmacocineticii riluzolului și metabolitului său N-hidroxi-

riluzol după administrarea repetată, pe cale orală, de 2 ori pe zi, timp de 8 zile, la 16 bărbați sănătoși

japonezi și 16 bărbați sănătoși caucazieni a arătat în grupul subiecților japonezi o expunere mai redusă

la riluzol (C_{max} 0,85 [Î 90% 0,68- 1,08] și ASC_{inf} 0,88 [Î 90% 0,69- 1,13] și o expunere similară la metabolit. Semnificația clinică a acestor rezultate nu este cunoscută.

5.3 Date preclinice de siguranță

La șobolan și șoarece, riluzolul nu a dovedit potențial carcinogen.

Studiile standard de genotoxicitate realizate cu riluzol au fost negative. Studiile cu metabolitul activ

principal al riluzolului au avut rezultate pozitive în două teste in vitro. Studiile intensive cuprinzând

alte șapte teste standard in vivo sau in vitro nu au relevat un potențial genotoxic al metabolitului. Pe

baza acestor date și ținând cont de rezultatele negative ale studiilor de carcinogeneză efectuate cu

riluzol la șoarece și șobolan, efectul genotoxic al acestui metabolit nu este considerat relevant la om.

În studii de toxicitate subacută și cronică la șobolani și maimuțe, s-au observat în mod inconstant reducerea parametrilor celulelor roșii și/sau alterarea parametrilor hepatici. La câine, s-a observat anemie hemolitică.

Într-un singur studiu de toxicitate, absența corpului luteal a fost semnalată cu o incidență mai mare la ovarele femelelor de șobolan tratate cu riluzol, comparativ cu grupul martor. Acest caz izolat nu a fost

semnalat în niciun alt studiu sau la nicio altă specie.

Toate aceste constatări s-au făcut la doze mai mari de 2-10 ori decât doza de 100 mg pe zi recomandată la om.

La femelele șobolan gestante s-a observat traversarea placentei de către riluzolul marcat cu ^{14}C . La

șobolan, riluzolul a redus rata sarcinii și numărul de implantări la niveluri de expunere de cel puțin

două ori expunerea sistemică la om în cadrul tratamentului clinic. În studiile privind funcția de reproducere la animale, nu s-au observat malformații.

Riluzolul marcat cu ^{14}C a fost detectat în laptele femelelor șobolan.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Fosfat de calciu dibazic anhidru

Celuloză microcristalină

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu

Croscarmeloză sodică

Film:

Hipromeloză

Macrogol 6000

Dioxid de titan
(E171)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate 3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Comprimatele sunt ambalate în blistere opace din PVC/aluminiu.

Fiecare ambalaj conține 56 comprimate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sanofi Mature IP
54 rue La Boétie
75008 Paris
Franța

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/96/010/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 10 iunie 1996

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 10 iunie 2006

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI