

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

RILUZOL PMCS 50 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.

Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare aproape albă, cu diametrul de 8 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

RILUZOL PMCS 50 mg este indicat pentru prelungirea supraviețuirii sau a perioadei până la instituirea ventilației mecanice la pacienții cu scleroză laterală amiotrofică (SLA).

Studiile clinice au demonstrat că riluzolul prelungeste 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 riluzolul are efecte terapeutice asupra funcției motorii, funcției pulmonare, fasciculațiilor, forței musculare și simptomelor motorii. Riluzolul nu s-a dovedit a fi eficace în stadiile avansate ale SLA.

Siguranța și eficacitatea riluzolului au fost studiate numai în SLA. Prin urmare, riluzolul nu trebuie utilizat la pacienții cu orice alte forme de boală a neuronului motor.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu riluzol trebuie inițiat numai de către medici specialiști cu experiență în tratamentul bolilor de neuron motor.

Doze

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

Nu sunt de așteptat beneficii semnificative de la o doză zilnică mai mare.

Grupuri speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Riluzol nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți din cauza lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea riluzolului în oricare dintre bolile neurodegenerative ale copiilor sau adolescenților.

Pacienți cu insuficiență renală

Riluzolul nu este recomandat pentru utilizare la pacienții cu insuficiență renală, deoarece nu s-au efectuat studii cu doze repetate pentru acest grup de pacienți (vezi pct. 4.4).

Vârstnici

Pe baza datelor de farmacocinetică, nu există instrucțiuni speciale pentru utilizarea riluzol la acest grup de pacienți.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Vezi pct. 4.3, pct. 4.4 și pct. 5.2.

Mod de administrare

Administrare orală

4.3 Contraindicații

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

Patologie 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 plasmatic (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 plasmatic, inclusiv ALT, trebuie evaluate înaintea și în timpul tratamentului cu riluzol. ALT trebuie evaluată în fiecare lună în timpul primelor 3 luni de tratament, la interval de 3 luni în cursul primului an și apoi periodic. Evaluarea trebuie efectuată mai des la pacienții care prezintă valori mari ale ALT.

Tratamentul cu riluzol trebuie întrerupt în cazul în care 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). În cazul în care apar simptome respiratorii, cum sunt tuse uscată și/sau dispnee, trebuie efectuată radiografie toraco-pulmonară; tratamentul cu riluzol trebuie întrerupt imediat în

cazul identificării unor imagini sugestive pentru boală pulmonară interstițială (de exemplu opacități pulmonare difuze bilateral). În majoritatea cazurilor raportate, simptomele s-au remis după întreruperea tratamentului cu riluzol și administrarea unui tratament simptomatic.

Insuficiență renală

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

RILUZOL PMCS conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, 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 principala 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

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

Nu există experiență clinică cu riluzol la femeile gravide.

Alăptarea

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

Nu se cunoaște dacă riluzolul se excretă prin laptele matern.

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, modificări ale valorilor testelor funcționale hepatice.

Rezumatul reacțiilor adverse

Reacțiile adverse sunt enumerate mai jos, clasificate în funcție de frecvența acestora, definită prin următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ până la $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ până la $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tulburări hematologice și limfatice

Mai puțin frecvente: anemie

Cu frecvență necunoscută: neutropenie severă (vezi pct. 4.4)

Tulburări ale sistemului imunitar

Mai puțin frecvente: reacție anafilactoidă, angioedem

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: cefalee, amețeli, parestezii periorale și somnolență

Tulburări cardiace

Frecvente: tahicardie

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Mai puțin frecvente: boală pulmonară interstițială (vezi pct. 4.4)

Tulburări gastrointestinale

Foarte frecvente: greață

Frecvente: diaree, durere abdominală, vărsături

Mai puțin frecvente: pancreatită

Tulburări hepatobiliare

Foarte frecvente: modificări ale valorilor testelor funcționale hepatice*. De obicei, creșteri ale valorilor concentrației plasmatică 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) ce au fost incluși în studiile 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).

Cu frecvență necunoscută: hepatită

Tulburări cutanate și ale țesutului cutanat

Necunoscută: erupție cutanată

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Foarte frecvente: astenie

Frecvente: durere

* Datele obținute din studiile clinice indică faptul că pacienții asiatici sunt mai susceptibili la modificări ale testelor funcționale hepatice – 3,2% (194/5995) dintre pacienții asiatici și 1,8% (100/5641) dintre 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 la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

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

Cu toate că etiologia SLA nu este complet elucidată, se consideră 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 clinic efectuat la 155 pacienți care 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 tratați cu riluzol, comparativ cu cei ce au utilizat placebo. Valoarea mediană a timpului de supraviețuire a fost de 17,7 luni pentru riluzol și, respectiv, 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/ zi sau placebo și au fost urmăriți timp de 18 luni. La pacienții tratați cu riluzol 100 mg/ zi, supraviețuirea a fost semnificativ mai mare comparativ cu cei ce au utilizat placebo. Efectul riluzolului la 50 mg/ zi nu a fost semnificativ statistic comparativ cu placebo, iar efectul riluzolului la 200 mg/ zi a fost comparabil cu cel la 100 mg/ zi. Valoarea mediană a timpului de supraviețuire a fost de aproximativ 16,5 luni pentru riluzol 100 mg/ 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 tratamentul cu 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/ 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 plasmatiche 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 2 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%).

Distribuție

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 plasmatică 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. Glucuronoconjugății reprezintă mai mult de 85% din metaboliții din urină. Numai 2% din doză a fost regăsită în urină sub formă de riluzol nemodificat.

Grupuri 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.

Vârstnici

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 pacienții vârstnici (>70 de ani).

Pacienți cu insuficiență hepatică

ASC a riluzolului după o doză unică administrată oral de 50 mg a crescut 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 efectuate 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 ¹⁴C. 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 ¹⁴C a fost detectat în laptele femelelor șobolan.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Hidrogenofosfat de calciu anhidru

Celuloză microcristalină

Croscarmeloză sodică

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu

Film:

Hipromeloză 6 cP

Dioxid de titan (E171)

Macrogol 400

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu blistere din OPA-Al-PVC/Al sau blistere perforate unidoză.
Fiecare ambalaj conține 10, 30, 50, 56, 60, 90 și 100 comprimate filmate.
(1x10, 3x10, 5x10, 4x14 sau 8x7, 6x10, 9x10 și 10x10 comprimate filmate).

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

PRO.MED.CS Praha a.s.
Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praga 4
Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9930/2017/01-07

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Mai 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2023