

KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RİLUTEK 50 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Riluzol 50 mg

Yardımcı madde:

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet.

Bir yüzünde "RPR 202" baskılı beyaz renkli kapsül biçiminde tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

RİLUTEK amiyotrofik lateral skleroz (ALS) hastalarında yaşamı uzatmak ve mekanik ventilasyon gerekli olana dek geçen zamanı uzatmak amacıyla kullanılır.

Klinik çalışmalar, RİLUTEK'in ALS hastalarında yaşam süresini uzattığını göstermiştir. (Bkz. bölüm 5.1) Bu süreç, yaşamakta olan hastaların entübe edilip mekanik solunuma bağlanmadan ve trakeotomi yapılmadan geçirdikleri dönemdir.

RİLUTEK'in motor fonksiyon, akciğer fonksiyonları, fasikülasyonlar, kas gücü ve motor semptomlar üzerinde terapötik yarar sağladığına dair kanıt yoktur. RİLUTEK'in ALS'nin geç dönemlerinde etkili olduğu bildirilmemiştir.

RİLUTEK'in etkinliği ve güvenliliği sadece ALS hastalarında araştırılmıştır. Bu nedenle RİLUTEK motor nöron hastalıklarının başka formlarında kullanılmamalıdır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Yetişkinlerde ve yaşlılarda önerilen doz 100 mg'dır (12 saatte bir 50 mg).

Daha yüksek günlük dozun ekstra yarar sağladığı bildirilmemiştir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

RİLUTEK 12 saatte bir 50 mg olarak alınır.

Uygulama şekli:

RİLUTEK oral yolla kullanım içindir. RİLUTEK ile yapılacak tedavi yalnızca motor nöron hastalıklarının tedavisinde deneyim sahibi olan uzman doktorlar tarafından başlatılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Bu popülasyonda tekrarlayan doz çalışmaları yapılmamış olduğu için, böbrek yetmezliği olan hastalarda RİLUTEK'in kullanılması önerilmez. (Bkz. Bölüm 4.4).

Karaciğer yetmezliği:

(Bkz. Bölüm 4.3, Bölüm 4.4. ve Bölüm 5.2)

Pediyatrik popülasyon:

Riluzolun çocuklarda ve adolesanlardaki nörodejeneratif hastalıklarda etkinlik ve güvenliliği bilinmediği için RİLUTEK'in çocuklarda kullanımı önerilmez. (Bkz. Bölüm 4.4).

Geriatrik popülasyon:

Farmakokinetik verilere dayanarak, RİLUTEK'in bu popülasyonda kullanımına ilişkin özel bir talimat yoktur.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Etkin madde veya tabletteki yardımcı maddelere karşı hipersensitivite hikayesi olan hastalarda kullanılmamalıdır.
- Karaciğer hastalıkları olan ya da başlangıçta transaminaz değerleri, üst normal sınırın 3 katından fazla olan hastalarda kullanılmamalıdır.
- Gebe ve emziren hastalarda kullanılmamalıdır.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Karaciğer yetmezliği:

Riluzol karaciğer fonksiyonları normal olmayan veya serum transaminaz değerleri (ALT/SGPT; AST/SGOT üst normal sınırın 3 katına kadar), bilirubin ve/veya gama-glutamilttransferaz (GGT) düzeyleri hafifçe artmış hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Başlangıçta bazı karaciğer fonksiyon testlerinin değerlerinin yüksek olması (özellikle bilirubin artışı) riluzolun kullanılmamasını gerektirir (Bkz. Bölüm 4.8)

Hepatit riskinden dolayı ALT de dahil, serum transaminazları, riluzol tedavisi öncesinde ve tedavi sırasında ölçülmelidir. ALT tedavinin ilk 3 ayında her ay, tedavinin ilk yılının geri kalanında 3 ayda bir ve bundan sonra da periyodik olarak ölçülmelidir. ALT düzeyleri artmış olan hastalarda ölçüm daha sık yapılmalıdır.

ALT düzeyi üst normal sınırın 5 katına çıktığı takdirde riluzol kesilmelidir. ALT düzeyi üst normal sınırın 5 katına çıkmış olan hastalarda doz azaltılmasıyla ya da yeniden ilaç uygulamasıyla ilgili tecrübe yoktur. Riluzolun bu durumdaki hastalarda yeniden uygulanması önerilmez.

Nötropeni:

Hastalar ateşli bir hastalık geçirdikleri takdirde doktorlarına bildirmeleri konusunda uyarılmalıdır. Ateşli bir hastalığın rapor edilmesi doktoru harekete geçirmeli ve lökosit sayımı yapılmalıdır, nötropeni tespit edilirse riluzol kesilmelidir. (Bkz. Bölüm 4.8).

İnterstisyel akciğer hastalığı:

Riluzol ile tedavi sırasında, bazıları şiddetli olan, interstisyel akciğer hastalığı vakaları rapor edilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Eğer kuru öksürük ve/veya dispne gibi solunum semptomları gelişirse, göğüs radyografisi çekilmelidir ve interstisyel akciğer hastalığı bulguları belirgin ise (ör.: bilateral difüz akciğer opasitesi) riluzol tedavisi hemen durdurulmalıdır. Bildirilen vakaların çoğunluğunda, semptomlar ilacın kesilmesinden ve semptomatik tedavinin ardından ortadan kaldırılmıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik popülasyon: Riluzolun çocuklarda ve yetişkinlerdeki nörodejeneratif hastalıklarda etkinlik ve güvenliliği bilinmediği için RİLUTEK'in çocuklarda kullanımı önerilmez. (Bkz. bölüm 4.2).

Böbrek yetmezliği: Böbrek yetmezliği olan hastalarda tekrarlayan doz çalışmaları yapılmamıştır. (Bkz. Bölüm 4.2).

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Riluzolun diğer ilaçlarla etkileşimini değerlendiren klinik çalışma yapılmamıştır.

İnsan karaciğer mikrozom preparatlarının kullanıldığı *in vitro* çalışmalar CYP 1A2'nin, riluzolun birincil oksidatif metabolizmasında rol oynayan ana izoenzim olduğunu göstermiştir. CYP 1A2 inhibitörleri (kafein, diklofenak, diazepam, nisergolin, klomipramin, imipramin, fluvoksamin, fenasetin, teofilin, amitriptilin ve kinolonlar) potansiyel olarak riluzol eliminasyonunu azaltabilirken, CYP 1A2 tetikleyicileri (sigara dumanı, kömürde izgara yapılmış yiyecekler, rifampisin, omeprazol) riluzolun eliminasyonunu arttırabilirler.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Riluzolun çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar/doğum kontrolü ile birlikte kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebelik dönemi

RİLUTEK gebelik döneminde kontrendikedir. (Bkz. Bölüm 4.3)

Gebe kadınlarda riluzol tedavisi ile ilgili klinik veriler yetersizdir.

Laktasyon dönemi

RİLUTEK emzirme döneminde kontrendikedir. (Bkz. Bölüm 4.3)

Riluzolun insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Riluzolun üreme yeteneği üstündeki etkisiyle ilgili veri mevcut değildir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Hastalar, sersemlik ve baş dönmesi olabileceği konusunda uyarılmalı ve kendilerinde bu gibi belirtiler oluşursa, araç ve makine kullanmamaları tavsiye edilmelidir.

Araç ve makine kullanma yeteneğine etkilerini inceleyen herhangi bir araştırma yapılmamıştır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Riluzol ile tedavi edilen ALS hastaları üzerinde yapılan faz III klinik araştırmalarda en yaygın bildirilen advers reaksiyonlar güçsüzlük, bulantı ve karaciğer fonksiyon testlerinde anormal sonuçlar görülmesidir.

Görülme sıklığına göre aşağıdaki başlıklara uygun olarak sıralanan istenmeyen etkiler aşağıda belirtilmektedir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Anemi

Bilinmiyor: Şiddetli nötropeni (bkz. Bölüm 4.4)

Bağıışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Anafilaktik reaksiyon, anjiödem

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi, oral parestezi ve somnolans

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Taşikardi

Solunum sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: İnterstisyel akciğer hastalığı (bkz. bölüm 4.4)

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Mide bulantısı

Yaygın: Diyare, abdominal ağrı, kusma

Yaygın olmayan: Pankreatit

Hepato-biliyer hastalıklar

Çok yaygın: Karaciğer fonksiyon testlerinde* anormal sonuçlar. Genellikle riluzol tedavisine başlanmasından itibaren 3 ay içinde alanin aminotransferaz artışı gelişmiştir; genellikle geçici olduğu ve düzeylerin tedavi sürerken 2 ilâ 6 ay sonra üst normal sınırının iki katından daha aşağıya indiği görülmüştür. Bu artışlar sarılık ile ilişkilendirilebilir. Klinik araştırmalarda ALT düzeyindeki artışın üst normal sınırının 5 katından fazla olduğu hastalarda (n=20) tedavi sonlandırılmıştır ve olguların büyük bir kısmında 2-4 ay içinde düzeyi üst normal sınırının 2 katından daha düşük düzeye inmiştir. (bkz. Bölüm 4.4)

Bilinmiyor: Hepatit

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Güçsüzlük

Yaygın: Ağrı

* Araştırma verileri, Asyalı hastaların karaciğer fonksiyon testi anormalliklerine daha hassas olduklarını göstermektedir. (Asyalı hastalarda % 3.2 [194/5995], beyaz ırka mensup hastalarda % 1.8 [100/5641])

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

İzole vakalarda nörolojik ve psikiyatrik semptomlar, stupor ile beraber akut toksik ensefelopati, koma ve methemoglobinemi gözlenmiştir.

Doz aşımı durumunda semptomatik ve destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

5 FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer sinir sistemi ilaçları

ATC kodu: NO7XX02

Etki mekanizması: ALS'nin patogenezi tam olarak anlaşılmamış olmakla beraber, glutamatin (santral sinir sisteminde primer eksitator nörotransmitter) bu hastalıktaki hücre ölümünden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Riluzolun etkisini glutamat proseslerini inhibe etmek suretiyle oluşturduğu düşünülmektedir. Kesin etki mekanizması bilinmemektedir.

Klinik çalışmalar: Bir çalışmada 155 hasta randomize olarak günde 100 mg (50 mg günde 2 kez) riluzol veya plasebo aldılar ve 12 ila 21 ay süreyle izlendiler. Bölüm 4.1'de tanımlandığı şekliyle survival, riluzol alan hastalarda plasebo grubuna kıyasla önemli oranda uzadı. Ortalama survival süresi riluzol grubunda 17.7 ay, plasebo grubunda 14.9 aydı.

Doz tespit çalışmasında ALS hastası 959 kişi dört tedavi grubundan birine alındı: riluzol 50, 100, 200 mg/gün veya plasebo. Hastalar 18 ay süreyle takip edildiler. 100 mg/gün riluzol tedavisi alan hastalarda survival plasebo tedavisi alan hastalara kıyasla çok daha uzundu. 50 mg/gün riluzol tedavisi plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı sonuç vermezken, 200 mg/gün riluzolun etkisi 100 mg/gün ile benzerdi. Ortalama survival süresi riluzol 100 mg/gün ve plasebo gruplarında sırasıyla 16.5 ve 13.5 aydı.

Hastalığın geç evrelerinde riluzolun etkinlik ve güvenliliğini değerlendirmek amacıyla yapılan bir paralel grup çalışmada riluzol grubunda survival süresi ve motor fonksiyonlar plasebo grubundan farklı bulunmadı. Bu çalışmada hastaların çoğunluğunun vital kapasitesi % 60'tan azdı.

Japonya'da riluzolun etkinlik ve güvenliliğini değerlendirmek amacıyla yapılan, çift-kör, plasebo kontrollü çalışmada, 204 hasta günde 100 mg (50 mg günde 2 kez) riluzol veya plasebo aldılar ve 18 ay süreyle takip edildiler. Bu çalışmada etkinlik, yalnız başına yürüyememe, üst ekstremitte fonksiyon kaybı, trakeostomi, suni solunum gereksinimi, gastrik sondayla beslenme ve ölüm üzerine etkisi olarak değerlendirildi. Riluzol tedavisi alan hastalarda trakeostomi olmaksızın survival oranı, plasebo grubundan önemli farklılık göstermedi. Ancak bu çalışmanın tedavi grupları arasındaki farkları tespit etme gücü düşüktü. Bu çalışma ve yukarıda anlatılan diğer çalışmaların da dahil olduğu meta analiz sonuçlarına göre, farklar istatistiksel olarak anlamlılığını korumasına rağmen riluzolun survival üzerindeki etkisinin gerçek çarpıcılığı gölgelenmektedir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Riluzolun farmakokinetiği sağlıklı erkek gönüllülerde oral yoldan 25 ila 300 mg tek doz ve günde iki kere 25 ila 100 mg. multipl doz uygulaması yoluyla araştırılmıştır. Plazma seviyesi dozla birlikte lineer olarak artar ve farmakokinetiği doza bağımlı değildir.

Multipl doz uygulaması ile (10 gün süreyle günde iki kere 50 mg riluzol) değişmeden kalan riluzolun, plazmada birikimi 2 katına çıkmış ve 5 günden kısa sürede kararlı duruma ulaşmıştır.

Emilim: Riluzol oral uygulama sonrası hızla emilir, maksimum plazma konsantrasyonuna 60 – 90 dakika içinde ulaşır ($C_{max} = 173 \pm 72$ (ss) ng/ml). Uygulanan dozun yaklaşık %90'ı emilir, mutlak biyoyararlanımı 60 ± 18 'dir.

Riluzol çok yağlı yiyeceklerle birlikte verilirse emilimin hızı ve oranı azalır. (C_{max} 'taki azalma %44, EAA'da azalma %17)

Dağılım: Riluzol vücutta geniş bir alana dağılır ve kan beyin bariyerini geçtiği gösterilmiştir. Riluzolun dağılım hacmi yaklaşık 245 ± 69 l'dir (3.4 l/kg). Riluzolun proteinlere bağlanma oranı % 97'dir, özellikle serum albümine ve lipoproteinlere bağlanır.

Biyotransformasyon: Değişmeden kalan riluzol plazmadaki ana bileşendir ve sitokrom P450 tarafından ve ardından glukuronidasyon yoluyla yoğun şekilde metabolize olur. İnsan karaciğer preparatlarının kullanıldığı *in vitro* çalışmalar, sitokrom P450 1A2 'nin riluzol metabolizmasındaki ana izoenzim olduğunu ortaya koymuştur. İdrarda saptanan türevleri üç fenol türevi, bir üreido-türevi ve değişmeden kalan riluzoldur.

Riluzol, önce sitokrom P450 1A2 ile okside edilerek aktif major metaboliti olan N-hidroksi-riluzole (RPR112512) dönüşür. Bu metabolit hızla O- ve N- glukuronotlarına çevrilir.

Eliminasyon: Eliminasyon yarı ömrü 9 ila 15 saattir. Riluzol öncelikle idrarla atılır. İdrarda atılımı verilen dozun yaklaşık % 90'ıdır. Glukuronatlar idrardaki metabolitlerinin yaklaşık % 85'idir. Sadece % 2 oranında riluzolun idrarda değişmeden atıldığı saptanmıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği: 50 mg oral tek doz riluzol uygulaması ile elde edilen farmakokinetik parametreler açısından, orta düzeyde ve ağır kronik böbrek yetmezliği olan hastalarla (kreatinin klirensi 10 - 50 ml/dakika) ve sağlıklı gönüllüler arasında önemli fark yoktur.

Karaciğer yetmezliği: Tek doz 50 mg uygulanan riluzol ile saptanan EAA, hafif kronik karaciğer yetmezliği hastalarında 1.7 kat, orta derecede kronik karaciğer yetmezliği olan hastalarda 3 kat artmıştır.

Yaşlılar: Riluzolun multipl doz uygulaması ile (4.5 gün süreyle günde iki kere 50 mg) elde edilen farmakokinetik parametreler yaşlılarda (>70 yaş) değişiklik göstermemiştir.

İrk: Riluzol ve metaboliti N-hidroksiriluzol'un sağlıklı 16 Japon ve beyaz ırktan 16 erişkin erkeklerde 8 gün süreyle günde iki kez tekrarlı oral uygulanmasını izleyen süreçte farmakokinetiğini değerlendirmek üzere bir klinik çalışma yapılmıştır. Japon gönüllülerden oluşan grupta riluzole maruz kalma seviyesi daha düşük ($C_{maks} 0.85$ [% 90 CI 0.68-1.08] ve $EAA_{inf} 0.88$ [% 90 CI 0.69-1.13]) ve metabolite maruz kalma seviyesi ise beyaz ırkla benzer bulunmuştur. Bu sonuçların klinik açıdan önemi bilinmemektedir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Riluzol hem tavşanlar hem de farelerde karsinojenite potansiyeli göstermemiştir

Riluzol ile yapılan genotoksisite için standart testler negatiftir. Riluzolün majör aktif metaboliti üzerinde yapılan iki *in vitro* test pozitif sonuçlar vermiştir. Diğer yedi standart *in*

vitro veya *in vivo* miktar tayinlerinde yapılan yoğun testler metabolitin genotoksik potansiyelini göstermemiştir. Bu verilere dayanarak ve riluzolün fare ve tavşandaki karsinogenezindeki negatif çalışmaları göz önünde bulundurularak, bu metabolitin genotoksik etkisinin insanlar ile ilişkili olmadığı kabul edilmiştir.

Sıçan ve maymunlarda subakut ve kronik toksisite çalışmalarında tutarsız şekilde kan hücresi parametrelerinde ve/veya karaciğer parametrelerinde azalma kaydedilmiştir. Köpeklerde hemolitik anemi görülmüştür.

Tek bir toksisite çalışmasında, tedavi edilen dişi sıçanların overlerinde kontrol grubuna kıyasla daha yüksek oranda corpora lutea azalması görülmüştür. Bu izole bulgu, başka bir türde veya başka bir çalışmada kaydedilmemiştir.

Tüm bu bulgular, insandaki normal dozun (100 mg /gün) 2 ila 10 katı dozlarda görülmüştür.

Sıçanlardaki fertilite çalışmaları 15mg/kg/gün dozda (terapötik dozdan daha yüksektir) reproduktif performans ve fertilitede, muhtemelen sedasyon ve letarjiye bağlı hafif bir azalma olduğunu göstermiştir.

Hamile tavşanda, ¹⁴C riluzolün plasentadan fetusa transferi saptanmıştır. Sıçanlarda, riluzol hamilelik oranını ve implantasyon sayısını azaltmıştır, bu sonuçlar sıçanların klinik tedavi verilen insanların sistemik olarak maruz kaldıkları düzeyin en az iki katı seviyesinde doza maruz kaldıklarında görülmüştür. Hayvan üreme çalışmalarında malformasyon görülmemiştir.

Emziren sıçanlarda, süte ¹⁴C riluzol saptanmıştır.

6 FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Dibazik kalsiyum fosfat, anhidr

Mikrokristalin selüloz

Kolloidal silika, anhidr

Magnezyum stearat

Croscarmellose sodyum*

Hipromelloz

Makrogol 6000

Titanyum dioksit (E171)

* Çapraz bağlı karboksimetil selüloz

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

RİLUTEK film tabletler opak pvc/aluminyum blister ambalajlarda kullanıma sunulmuştur.

Her kutuda, her biri 14 film tablet içeren 4 blister kart bulunmaktadır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılamamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Sanofi aventis İlaçları Ltd. Şti
No: 193 Levent-İstanbul
Tel: 0212 339 10 00
Faks: 0212 339 10 89

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

109/83

9. İLK RUHSAT TARİHİ /RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 27.04.2001
Ruhsat yenileme tarihi: 27.04.2011

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ:

KÜB Onay Tarihi: 07.07.2011