

---

## Состав и форма выпуска

Таблетки с пленочным покрытием, имеют форму капсул, белые и выгравированы с надписью «RPR 202» на одной стороне.

Каждая таблетка, покрытая оболочкой, содержит 50 мг рилузола.

*Дополнительные компоненты:* двухосновный фосфат кальция, безводный, микрокристаллическая целлюлоза, коллоидный кремнезем, безводный, стеарат магния, кроскармеллоза натрия, гипромеллоза, макрогол 6000, диоксид титана (E171).

## Фармакологическое действие

### *Механизм действия*

Хотя патогенез БАС до конца не выяснен, предполагается, что глутамат (основной возбуждающий нейротрансмиттер в центральной нервной системе) играет роль в гибели клеток при заболевании.

Предполагается, что рилузол действует путем ингибирования глутаматных процессов. Способ действия неясен.

### Клиническая эффективность и безопасность

В ходе исследования 155 пациентов были рандомизированы для приема рилузола 100 мг / день (50 мг два раза в день) или плацебо и находились под наблюдением в течение 12-21 месяца. Выживаемость была значительно увеличена для пациентов, получавших рилузол, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Медиана выживаемости составила 17,7 мес против 14,9 мес для рилузола и плацебо соответственно.

В исследовании с диапазоном доз 959 пациентов с БАС были рандомизированы в одну из четырех групп лечения: рилузол 50, 100, 200 мг / день или плацебо и находились под наблюдением в течение 18 месяцев. У пациентов, получавших рилузол 100 мг / сут, выживаемость была значительно выше по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Эффект рилузола 50 мг / день не был статистически значимым по сравнению с плацебо, и эффект 200 мг / день был практически сопоставим с эффектом 100 мг / день. Среднее время выживания приблизилось к 16,5 месяцам по сравнению с 13,5 месяцами для рилузола 100 мг / день и плацебо соответственно.

В исследовании в параллельной группе, предназначенном для оценки эффективности и безопасности рилузола у пациентов на поздней стадии заболевания, время выживания и двигательная функция под действием рилузола существенно не отличались от таковых у

плацебо. В этом исследовании большинство пациентов имели жизненную емкость менее 60%.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, предназначенном для оценки эффективности и безопасности рилузола у японских пациентов, 204 пациента были рандомизированы на рилузол 100 мг / день (50 мг два раза в день) или плацебо и находились под наблюдением в течение 18 месяцев. В этом исследовании эффективность оценивалась по неспособности ходить самостоятельно, потере функции верхних конечностей, трахеостомии, необходимости искусственной вентиляции легких, кормлению через желудочный зонд или смерти. Выживаемость без трахеостомы у пациентов, получавших рилузол, достоверно не отличалась от плацебо. Тем не менее, сила этого исследования для выявления различий между группами лечения была низкой. Метаанализ, включающий это исследование и те, что описаны выше, показал менее выраженный эффект на выживаемость для рилузола по сравнению с плацебо, хотя различия оставались статистически значимыми.

## **Фармакокинетика**

Фармакокинетику рилузола оценивали у здоровых мужчин-добровольцев после однократного перорального введения от 25 до 300 мг и после многократного перорального введения от 25 до 100 мг два раза в день. Уровни в плазме увеличиваются линейно с дозой, а фармакокинетический профиль не зависит от дозы.

При введении нескольких доз (10-дневное лечение рилузолом в дозе 50 мг) неизмененный рилузол накапливается в плазме примерно в 2 раза, а устойчивое состояние достигается менее чем за 5 дней.

### *Абсорбция*

Рилузол быстро всасывается после перорального приема, при этом максимальные концентрации в плазме происходят в течение 60-90 минут ( $C_{max} = 173 \pm 72$  (с.д.) нг / мл). Около 90% дозы абсорбируется, а абсолютная биодоступность составляет  $60 \pm 18\%$ .

Скорость и степень абсорбции снижается при назначении рилузола с пищей с высоким содержанием жира (снижение  $C_{max}$  на 44%, снижение AUC на 17%).

### *Распределение*

Рилузол широко распространен по всему телу, и было показано, что он проникает через гематоэнцефалический барьер. Объем распределения рилузола составляет около  $245 \pm 69$  л ( $3,4$  л / кг). Рилузол на 97% связан с белками и связывается главным образом с сывороточным альбумином и липопротеинами.

### *Биотрансформация*

Неизмененный рилузол является основным компонентом в плазме и интенсивно метаболизируется цитохромом P450 и последующей глюкуронидизацией. Исследования *in vitro* с использованием препаратов печени человека показали, что цитохром P450 1A2 является основным изоферментом, участвующим в метаболизме рилузола. Метаболиты,

идентифицированные в моче, представляют собой три фенольных производных, одно уреидо-производное и неизмененный рилузол.

Основным метаболическим путем для рилузола является начальное окисление цитохромом P450 1A2 с образованием N-гидроксирилурола (RPR112512), основного активного метаболита рилузола. Этот метаболит быстро глюкуроноконъюгируется с O- и N-глюкуронидами.

#### *Устранение*

Период полувыведения составляет от 9 до 15 часов. Рилузол выводится в основном с мочой.

Общая экскреция с мочой составляет около 90% дозы. Глюкурониды составляют более 85% метаболитов в моче. Только 2% дозы рилузола было обнаружено без изменений в моче.

#### Особые группы населения

##### *Пациенты с нарушениями функции почек*

Нет существенной разницы в фармакокинетических параметрах между пациентами с умеренной или тяжелой хронической почечной недостаточностью (клиренс креатинина от 10 до 50 мл / мин) и здоровыми добровольцами после однократного перорального приема 50 мг рилузола.

##### *Престарелые*

Фармакокинетические параметры рилузола после многократного приема (4,5 дня лечения рилузолом в дозе 50 мг) у пожилых людей не изменяются (> 70 лет).

##### *Пациенты с нарушениями функции печени*

AUC рилузола после однократного приема внутрь в дозе 50 мг увеличивается примерно в 1,7 раза у пациентов с легкой хронической печеночной недостаточностью и примерно в 3 раза у пациентов с умеренной хронической печеночной недостаточностью.

Клиническое исследование, проведенное для оценки фармакокинетики рилузола и его метаболита N-гидроксирилурола после многократного перорального приема два раза в день в течение 8 дней у 16 здоровых японцев и 16 взрослых кавказских мужчин, показало в японской группе более низкое воздействие рилузола (C<sub>max</sub> 0,85 [90% ДИ 0,68-1,08] и AUC инф. 0,88 [90% ДИ 0,69-1,13]) и аналогичное воздействие метаболита. Клиническое значение этих результатов не известно.

## **Показания к применению**

Рилутек назначается для продления жизни или времени для искусственной вентиляции легких у пациентов с боковым амиотрофическим склерозом (БАС).

Клинические испытания показали, что Rilutek продлевает выживаемость пациентов с БАС.

## Способ применения

Лечение препаратом Rilutek должно начинаться только специалистами, имеющими опыт лечения заболеваний двигательных нейронов.

Рекомендуемая суточная доза для взрослых и пожилых людей составляет 100 мг (50 мг каждые 12 часов).

От более высоких ежедневных доз нельзя ожидать значительного увеличения пользы.

Особые группы населения

### *Нарушение функции почек*

Rilutek не рекомендуется для использования у пациентов с нарушениями функции почек, так как исследования в повторных дозах не проводились в этой группе населения.

### *Пожилые люди*

На основании фармакокинетических данных нет специальных инструкций по применению препарата в этой группе населения.

### *Детская популяция*

Rilutek не рекомендуется для использования в педиатрической популяции, из-за отсутствия данных о безопасности и эффективности рилузола при любых нейродегенеративных заболеваниях, возникающих у детей или подростков.

## Противопоказания

- Повышенная чувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ.
- Заболевания печени или исходные трансаминазы превышают верхний предел нормы в 3 раза.
- Пациенты, которые беременны или кормят грудью.

## Побочные эффекты

Чаще всего встречаются астения, тошнота, рвота, головокружение. Реже сообщается о абдоминальных болях, головной боли, тахикардии, парестезии.

Очень редко отмечаются анафилактоидные реакции, ангионевротический отек, панкреатит.

Примерно у 10% пациентов после назначения Рилутека происходит повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке крови. При длительном применении препарата уровень АЛТ в течение 2-6 месяцев может постепенно уменьшиться до величин, которые имели место перед назначением Рилутека.

## Особенности применения

Рекомендуется определять уровень АЛТ в сыворотке крови ежемесячно в течение первых 3 месяцев первого года применения и периодически во время лечения. Терапию следует прекратить, если уровень АЛТ повысился более чем в 5 раз от верхней границы нормы. Повторное применение не рекомендуется.

Рилутек надо применять осторожно пациентам, которые имели активную форму гепатита и пациентам с повышенным уровнем трансаминаз, билирубина.

Применение у больных пожилого возраста

Основываясь на данных фармакокинетики, нет особенностей при применении Рилутека у этой группы больных.

Пациентов следует предупредить о потенциальной возможности возникновения головокружения, в период лечения Рилутеком, поэтому не следует управлять автомобилем или работать с механизмами во время лечения.

## Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Ингибиторы цитохрома Р450 (кофеин, диклофенак, диазепам, кломапромид, имипрамин, флувоксамин, фенацетин, теофиллин, амитриптилин, хинолоны) могут уменьшить скорость элиминации рилузола. Индукторы Р450 (курение сигарет, рифампицин, омепразол) могут повысить скорость элиминации рилузола.

## Передозировки

Сообщалось об одном случае передозировки рилузола с целью самоубийства. Превышена в 30 раз доза привела к метгемоглобинемии, быстро уменьшилась после инфузии метиленового синего.

## Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 ° С в недоступном для детей месте.

## Срок годности

3 года.

## Условия отпуска

По рецепту.