

MODELO DE BULA

Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

sanofi aventis

RILUTEK®

riluzol

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos. Caixa com 56 comprimidos revestidos.

USO ADULTO

USO ORAL

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

riluzol.....50 mg
excipientes q.s.p1 comprimido revestido
(fosfato de cálcio dibásico, celulose microcristalina, dióxido de silício, estearato de magnésio, croscarmellose sódica, hipromelose, macrogol 6000, dióxido de titânio).

INFORMAÇÃO AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento: RILUTEK é um medicamento indicado para o tratamento de pacientes portadores de esclerose lateral amiotrófica (ELA).

Cuidados de armazenamento: RILUTEK deve ser mantido dentro da embalagem original em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), proteger da luz e umidade.

Prazo de validade: Vide embalagem. Verifique sempre o prazo de validade do medicamento antes de usá-lo. Nunca use medicamentos com o prazo de validade vencido, pois pode ser prejudicial à sua saúde. Antes de utilizar o medicamento, confira o seu nome na embalagem para não haver enganos. Não utilize RILUTEK caso haja sinais de violação e/ou danificações da embalagem.

Gravidez e lactação: Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o término com RILUTEK, para que ele possa dar as orientações adequadas. Informar ao médico se está amamentando. RILUTEK não deve ser administrado durante a gravidez e amamentação.

Cuidados de administração: Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Os comprimidos devem ser ingeridos

pelo menos uma hora antes ou duas horas após a refeição. RILUTEK deve ser tomado de forma regular e na mesma hora do dia (por exemplo, de manhã e à noite), todos os dias.

Interrupção do tratamento: Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Reações adversas: As reações mais comuns observadas com o uso de RILUTEK foram: fraqueza, náusea, dor de cabeça, dor abdominal, dores no corpo, vômito, tontura, batimento rápido do coração, sonolência e alteração na sensibilidade perioral. Informe ao seu médico o aparecimento de reações desagradáveis.

TUDO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Ingestão concomitante com outras substâncias: A administração de RILUTEK em associação com cafeína, diclofenaco, diazepam, imipramina, teofilina, amitriptilina, quinolonas entre outros fármacos pode diminuir potencialmente a taxa de eliminação do riluzol. Em associação com tabaco, alimentos grelhados em carvão, rifampicina e omeprazol, a taxa de eliminação do riluzol pode aumentar.

Contra-indicações e Precauções: RILUTEK não deve ser utilizado por pacientes com hipersensibilidade grave conhecida ao riluzol ou a qualquer um dos componentes do produto, em pacientes com problemas hepáticos ou valores iniciais de transaminases maiores que 3 vezes o limite superior normal e em pacientes grávidas ou que estejam amamentando.

Efeitos sobre a habilidade para dirigir veículos ou operar máquinas: os pacientes devem ser alertados sobre o potencial de tontura ou vertigem e devem ser aconselhados a não dirigirem veículos ou operarem máquinas caso estes sintomas ocorram.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, POIS PODE SER PREJUDICIAL À SUA SAÚDE.

INFORMAÇÃO TÉCNICA

Propriedades Farmacodinâmicas

Embora a patogênese da esclerose lateral amiotrófica (ELA) não esteja completamente esclarecida, tem sido sugerido que o glutamato (neurotransmissor excitatório principal do sistema nervoso central) desempenha um papel na morte celular nesta doença.

RILUTEK é proposto para atuar inibindo os processos relacionados ao glutamato. O mecanismo de ação não está esclarecido.

- Ensaios clínicos

Num estudo clínico, 155 pacientes foram randomizados para receberem 100 mg/dia (50 mg duas vezes ao dia) de riluzol ou placebo e foram acompanhados durante 12 a 21 meses. A sobrevida foi prolongada significativamente nos pacientes que receberam riluzol em comparação aos pacientes que receberam placebo. O tempo médio de sobrevida foi de 17,7 meses versus 14,9 meses para riluzol e placebo, respectivamente.

Num estudo de determinação da dose, 959 pacientes com ELA foram randomizados para um de quatro grupos de tratamento: 50, 100, 200 mg/dia de riluzol ou placebo e foram acompanhados durante 18 meses. Nos pacientes tratados com 100 mg/dia de riluzol, a sobrevida foi significativamente superior em comparação aos pacientes que receberam placebo. O efeito de 50 mg/dia de riluzol não foi estatisticamente significativo em comparação ao placebo e o efeito de 200 mg/dia foi essencialmente comparável ao de 100 mg/dia. O tempo médio de sobrevida foi em torno de 16,5 meses versus 13,5 meses para 100 mg/dia de riluzol e placebo, respectivamente.

Em um estudo de grupos paralelos desenhado para avaliar a eficácia e segurança de riluzol nos pacientes em estágio avançado da doença, o tempo de sobrevida e a função motora com a administração de riluzol não foram significativamente diferentes em relação ao grupo placebo. Neste estudo, a maioria dos pacientes apresentava índice de capacidade vital inferior a 60%.

Em um estudo duplo-cego placebo controlado desenhado para avaliar a eficácia e segurança de riluzol em pacientes japoneses, 204 pacientes foram randomizados para receberem 100 mg/dia (50 mg duas vezes/dia) de riluzol ou placebo e foram acompanhados durante 18 meses. Neste estudo, a eficácia foi avaliada quanto à incapacidade de locomoção por conta própria, perda da função dos membros superiores, traqueostomia, necessidade de ventilação artificial, alimentação por sonda gástrica ou morte. A sobrevida sem traqueotomia em pacientes tratados com riluzol não diferiu significativamente com relação ao grupo placebo. Entretanto, o poder deste estudo para detectar diferenças entre os grupos de tratamento foi baixo. Meta-análises incluindo este estudo e aqueles descritos acima demonstraram um efeito na sobrevida menos notável para o riluzol em comparação ao placebo, embora as diferenças tenham permanecido estatisticamente significativas.

Propriedades Farmacocinéticas

A farmacocinética do riluzol foi avaliada em voluntários sadios do sexo masculino após administração oral única de 25 a 300 mg de riluzol e após administração de doses orais múltiplas de 25 a 100 mg duas vezes ao dia. Os níveis plasmáticos aumentam linearmente com a dose e o perfil farmacocinético é dose independente.

Com administrações de doses múltiplas (10 dias de tratamento com 50 mg de riluzol duas vezes ao dia), o riluzol inalterado acumula-se no plasma até duplicar o seu valor e o estado de equilíbrio é atingido em menos de 5 dias.

- **Absorção**

Riluzol é rapidamente absorvido após administração oral com concentrações plasmáticas máximas ocorrendo entre 60 a 90 minutos ($C_{\text{máx}} = 173 \pm 72$ (DP) ng/mL). Cerca de 90% da dose é absorvida e a biodisponibilidade absoluta é $60 \pm 18\%$.

A velocidade e a extensão da absorção são reduzidas quando riluzol é administrado com alimentos contendo alto teor de gordura (diminuição na $C_{máx}$ de 44%, diminuição na AUC de 17%).

- Distribuição

Riluzol é extensivamente distribuído pelo organismo e está demonstrado que atravessa a barreira hematoencefálica. O volume de distribuição de riluzol é de aproximadamente 245 ± 69 L (3,4 L/Kg). Riluzol liga-se às proteínas em torno de 97%, principalmente à albumina sérica e às lipoproteínas.

- Metabolismo

Riluzol inalterado é o principal componente encontrado no plasma e é extensivamente metabolizado pelo citocromo P450, sofrendo subsequente glicuronidação. Estudos *in vitro* utilizando preparações de fígado humano demonstraram que o citocromo P450 1A2 é a principal isoenzima envolvida no metabolismo de riluzol. Os metabólitos identificados na urina são três derivados fenólicos, um derivado ureído e o riluzol inalterado.

A principal via metabólica para riluzol é a oxidação inicial pelo citocromo P450 1A2 produzindo N-hidroxi-riluzol, o principal metabólito ativo do riluzol. Este metabólito é rapidamente glicuronoconjugado em O-glicuronídeo e N-glicuronídeo.

- Eliminação

A meia-vida de eliminação varia de 9 a 15 horas. Riluzol é eliminado principalmente na urina.

A excreção urinária total representa cerca de 90% da dose. Os glicuronídeos representam mais de 85% dos metabólitos na urina. Apenas 2% da dose de riluzol foi recuperada na urina sob a forma inalterada.

- Populações Especiais

Pacientes com função renal prejudicada: Não se observou diferença significativa nos parâmetros farmacocinéticos entre pacientes com insuficiência renal crônica moderada ou severa (*clearance* de creatinina entre 10 e 50 mL/min) e voluntários sadios após a administração de dose oral única de 50 mg de riluzol.

Idosos: Os parâmetros farmacocinéticos do riluzol após administração de doses múltiplas (4,5 dias de tratamento com 50 mg de riluzol duas vezes ao dia) não são afetados em pacientes idosos (> 70 anos).

Pacientes com função hepática prejudicada: A AUC do riluzol após a administração de dose oral única de 50 mg aumenta cerca de 1,7 vezes nos pacientes com insuficiência hepática crônica leve e cerca de 3 vezes nos pacientes com insuficiência hepática crônica moderada.

- Raça

Um estudo clínico foi conduzido para avaliar a farmacocinética do riluzol e de seu metabólito N-hidroxi-riluzol após repetidas administrações orais (duas vezes ao dia por 8 dias) em adultos machos saudáveis japoneses e caucasianos. Não houve diferenças éticas nos parâmetros farmacocinéticos do riluzol e de seus metabólitos entre japoneses e caucasianos.

Dados de segurança pré-clínica:

- Carcinogenicidade

Riluzol não revelou qualquer potencial carcinogênico tanto em ratos quanto em camundongos.

- Mutagenicidade

Os ensaios de genotoxicidade *in vitro*, utilizando a fração hepática S9 de rato como modelo de metabolismo e os ensaios *in vivo* em ratos e camundongos não revelaram evidência de potencial genotóxico para riluzol. Os ensaios *in vitro* realizados com riluzol consistiram em testes de mutação genética (teste de Ames, teste HGPRT em células de linfoma de camundongos e ensaios em linfoma de camundongos) e testes de aberração cromossômica em linfócitos de seres humanos. Os ensaios *in vivo* consistiram em testes de micronúcleos da medula óssea de camundongos e em testes de aberração cromossômica na medula óssea de camundongos.

Houve resposta clastogênica equivocada nos ensaios *in vitro* de aberração cromossômica dos linfócitos, a qual não se reproduziu em um segundo ensaio realizado em concentrações equivalentes ou maiores; riluzol foi, portanto, considerado não-clastogênico em linfócitos humanos.

O N-hidroxi-riluzol, principal metabólito ativo do riluzol, foi considerado positivo para a indução de alterações cromossômicas em células *in vitro* de linfoma de camundongos (ensaio em linfoma de camundongos e teste em micronúcleos da linhagem de células L5178Y), porém não induziram mutações genéticas nestas células (teste HPRT em células da linhagem L5178Y). Além disso, visto que N-hidroxi-riluzol foi negativo em todos os outros testes *in vitro* (dois testes de Ames com e sem camundongos ou hamster S9, um teste UDS *in vitro* nos hepatócitos de camundongos, dois testes de aberração cromossômica em linfócitos de seres humanos) e em um teste *in vivo* (teste em micronúcleos da medula óssea de camundongos), este efeito clastogênico foi considerado não relevante para os seres humanos.

- Prejuízo da fertilidade

Num único estudo de toxicidade, a ausência de corpo lúteo foi observada com incidência maior nos ovários de ratas fêmeas tratadas em comparação ao grupo controle. Esta ocorrência isolada não foi observada em nenhum outro estudo ou espécie animal.

Estudos de fertilidade em ratos revelaram leve prejuízo do desempenho reprodutivo e da fertilidade em doses de 15 mg/Kg/dia (que é maior do que a dose terapêutica), provavelmente devido a sedação e letargia.

- Outros

Reduções nos parâmetros das hemácias e/ou alterações nos parâmetros hepáticos foram observadas de forma não consistente nos estudos de toxicidade subaguda e crônica em ratos e macacos. Observou-se anemia hemolítica em cães.

Todos estes resultados foram observados com doses 2 -10 vezes superiores à dose humana de 100 mg/dia.

INDICAÇÕES

RILUTEK é indicado para o tratamento de pacientes portadores de esclerose lateral amiotrófica (ELA). Riluzol aumenta o período de sobrevida e/ou o tempo até a traqueostomia.

CONTRA-INDICAÇÕES

RILUTEK é contra-indicado em:

- **pacientes com histórico de reações de hipersensibilidade grave ao riluzol ou a qualquer um dos componentes do comprimido.**
- **pacientes que apresentam hepatopatias ou que apresentam valores iniciais de transaminases maiores que 3 vezes o limite superior da normalidade (LSN).**
- **grávidas e lactantes.**

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

Precauções

- **Insuficiência hepática**

Riluzol deve ser utilizado com cautela em pacientes com histórico de função hepática anormal ou em pacientes com níveis séricos das transaminases (TGO/TGP até 3 vezes o limite superior da normalidade - LSN), bilirrubina e/ou gama-glutamil transferase (GGT) ligeiramente elevados. Elevações no estado basal de vários testes da função hepática (especialmente bilirrubina elevada) devem excluir o uso de riluzol (ver item REAÇÕES ADVERSAS).

O tratamento com riluzol deve ser suspenso se os níveis de TGP estiverem aumentados de 5 vezes o LSN. Não existe experiência com a redução da dose ou a reintrodução da droga em pacientes que apresentaram aumento da TGP de 5 vezes o LSN. Não se recomenda a re-administração de riluzol para pacientes nesta situação.

- **Neutropenia**

Os pacientes devem ser orientados a comunicar qualquer doença febril ao seu médico. O relato de uma doença febril deve levar o médico imediatamente a verificar a contagem leucocitária e a interromper o riluzol em caso de neutropenia (ver item REAÇÕES ADVERSAS).

- **Doença intersticial pulmonar**

Foram relatados casos de doença intersticial pulmonar em pacientes tratados com riluzol, sendo alguns deles severos (ver item REAÇÕES ADVERSAS). Caso surjam sintomas respiratórios, tais como tosse seca e/ou dispnéia, deve ser realizada radiografia de tórax e, em casos de achados sugestivos de doença intersticial pulmonar (exemplo: opacidade pulmonar difusa bilateral), riluzol deve ser descontinuado imediatamente. Na maioria dos casos relatados, os sintomas desapareceram após a descontinuação do medicamento e tratamento sintomático.

- **Crianças**

A segurança e a eficácia de riluzol nos processos neurodegenerativos que ocorrem em crianças ou adolescentes ainda não foram estudadas.

- **Pacientes com função renal prejudicada**

Não foram realizados estudos com doses repetidas nesta população de pacientes.

- **Gravidez**

Em ratas prenhas, foi detectada a passagem de ^{14}C -riluzol através da placenta materna para o feto. Em ratas, riluzol diminuiu o índice de gravidez e o número de implantações com níveis de exposição de pelo menos duas vezes a exposição sistêmica observada durante o tratamento clínico em humanos. Não foram observadas malformações nos estudos de reprodução em animais.

Não existe experiência clínica com o uso de riluzol em mulheres grávidas. Riluzol não deve ser utilizado em mulheres grávidas (ver item CONTRA-INDICAÇÕES).

- **Lactação**

O ^{14}C -riluzol foi detectado no leite de ratas lactantes.

Não se sabe se riluzol é excretado no leite humano. Riluzol não deve ser utilizado em mulheres durante a lactação (ver item CONTRA-INDICAÇÕES).

Efeitos sobre a habilidade para dirigir veículos ou operar máquinas: os pacientes devem ser alertados sobre o potencial de tontura ou vertigem e devem ser aconselhados a não dirigirem veículos ou operarem máquinas caso estes sintomas ocorram.

Advertências

Devido ao risco de hepatite, as transaminases séricas, incluindo TGP, devem ser monitorizadas antes e durante o tratamento com riluzol. A TGP deve ser monitorizada a cada mês durante os primeiros 3 meses de tratamento, a cada 3 meses durante o restante do primeiro ano e periodicamente depois disto. Pacientes que apresentem níveis elevados de TGP devem ter a sua monitorização realizada com maior frequência.

Precauções

- **Insuficiência hepática**

Riluzol deve ser utilizado com cautela em pacientes com histórico de função hepática anormal ou em pacientes com níveis séricos das transaminases (TGO/TGP até 3 vezes o limite superior da normalidade - LSN), bilirrubina e/ou gama-glutamil transferase (GGT) ligeiramente elevados. Elevações no estado basal de vários testes da função hepática (especialmente bilirrubina elevada) devem excluir o uso de riluzol (ver item REAÇÕES ADVERSAS).

O tratamento com riluzol deve ser suspenso se os níveis de TGP estiverem aumentados de 5 vezes o LSN. Não existe experiência com a redução da dose ou a reintrodução da droga em pacientes que apresentaram aumento da TGP de 5 vezes o LSN. Não se recomenda a re-administração de riluzol para pacientes nesta situação.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados até o momento estudos clínicos para avaliar as interações de riluzol com outros fármacos.

Estudos *in vitro* com preparados de microsomas hepáticos humanos sugerem que o CYP 1A2 é a principal isoenzima envolvida no metabolismo oxidativo inicial do riluzol. Inibidores de CYP 1A2 (p. ex.: cafeína, diclofenaco, diazepam, nicergolina, clomipramina, imipramina, fluvoxamina, fenacetina, teofilina, amitriptilina e quinolonas) podem diminuir potencialmente a taxa de eliminação de riluzol, enquanto que os indutores de CYP 1A2 (p. ex.: tabaco, alimentos grelhados em carvão, rifampicina e omeprazol) podem aumentar a taxa de eliminação de riluzol.

REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas, ordenadas por índice de frequência, aqui descritas, utilizam a seguinte convenção:

Muito Comum: $\geq 10\%$

Comum: ≥ 1 e $< 10\%$

Incomum: $\geq 0,1$ e $< 1\%$

Raro: $\geq 0,01$ e $< 0,1\%$

Muito raro: $< 0,01\%$

Casos isolados: não podem ser estimados com os dados disponíveis.

Nos estudos de fase III conduzidos em pacientes tratados com riluzol, os efeitos adversos mais freqüentes foram astenia, náusea e testes de função hepáticas anormais.

Reações cardíacas

Comuns: taquicardia.

Reações do sangue e do sistema linfático

Incomuns: anemia.

Casos isolados: neutropenia severa (ver item PRECAUÇÕES).

Reações do sistema nervoso

Comuns: dor de cabeça, tontura, parestesia oral, sonolência.

Reações respiratórias, torácicas e mediastinais

Incomuns: doença intersticial pulmonar (ver item PRECAUÇÕES)

Reações gastrintestinais

Muito comuns: náusea.

Comuns: diarreia, dor abdominal, vômito.

Incomuns: pancreatite.

Reações gerais e condições do local de administração

Muito comuns: astenia.

Comuns: dor.

Reações do sistema imune

Incomuns: reações anafiláticas, angioedema.

Reações hepato-biliares

Muito comuns: testes da função hepática anormais.

Aumento dos níveis de alanina-aminotransferase (TGP) geralmente apareceram dentro de 3 meses após o início do tratamento com riluzol, sendo geralmente transitórios e ocorrendo diminuição dos níveis para valores inferiores a 2 vezes o LSN após 2 a 6 meses durante o tratamento. Estas elevações foram associadas à icterícia. Em pacientes com aumentos na TGP maiores do que 5 vezes o LSN, o tratamento foi interrompido e os níveis regressaram para valores inferiores a 2 vezes o LSN dentro de 2 a 4 meses (ver item PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS).

Casos isolados: hepatite.

POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO

A dose recomendada de RILUTEK é de 50 mg a cada 12 horas. Não é esperado nenhum aumento do benefício com doses diárias mais elevadas; contudo, aumentam as reações adversas.

Os comprimidos de RILUTEK devem ser ingeridos pelo menos uma hora antes ou duas horas após a refeição, para evitar a diminuição da biodisponibilidade relacionada à ingestão de alimentos.

Pediatria

Riluzol não é recomendado para utilização em crianças, visto que a segurança e eficácia do seu uso em processos neurovegetativos em crianças ou adolescentes não foram estabelecidas (ver item PRECAUÇÕES).

Idosos

Com base nos dados de farmacocinética, não existem instruções especiais para o uso de riluzol nesta população.

Populações Especiais

Pacientes com função renal prejudicada:

O uso de riluzol não é recomendado em pacientes com a função renal prejudicada, visto que estudos com a administração de doses repetidas não foram realizados nesta população (ver itens PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS e PRECAUÇÕES).

Pacientes com função hepática prejudicada:

Riluzol não deve ser administrado a pacientes que apresentem hepatopatia ou que apresentem nível basal de transaminases maior que 3 vezes o LSN (ver itens CONTRA-INDICAÇÕES e PRECAUÇÕES).

SUPERDOSAGEM

Observou-se em casos isolados sintomas neurológicos e psiquiátricos, encefalopatia tóxica aguda com letargia, coma e meta-hemoglobinemia.

Em caso de superdosagem, o tratamento é sintomático e de suporte.

Severa meta-hemoglobinemia pode ser rapidamente reversível após tratamento com azul de metileno.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS 1.1300.0278

Farm. Resp.: Antonia A. Oliveira
CRF - SP 5.854

Fabricado por:

Sanofi Winthrop Industrie
56, route de Choisy-au-Bac
60205 Compiègne - França

Importado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papais, 413

CEP 08613-010 - Suzano - SP

CNPJ: 02.685.377/0008-23

Indústria Brasileira

® Marca Registrada

IB131108A

Atendimento ao Consumidor



0800-703-0014

www.sanofi-aventis.com.br

número de lote - data de fabricação - prazo de validade: vide embalagem