

ZOLCRIS

(RILUZOL)

CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

COMPRIMIDOS REVESTIDOS

50 MG

BULA DO PROFISSIONAL DE SAÚDE

Zolcris (riluzol)
50 mg**APRESENTAÇÕES**

Comprimidos revestidos de 50 mg; embalagens com 56.

USO ORAL. USO ADULTO.**COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido contém:

riluzol 50 mg

Excipiente q.s.p. 1 comprimido revestido

(Excipientes: fosfato de cálcio dibásico, celulose microcristalina, dióxido de silício, croscarmellose sódica, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio, polissorbato 80)

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Este medicamento é indicado para o tratamento de pacientes portadores de esclerose lateral amiotrófica (ELA) ou doença do neurônio motor. O riluzol aumenta o período de sobrevida e/ou o tempo até a traqueostomia.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudo duplo-cego, placebo-controlado envolvendo 155 pacientes com esclerose lateral amiotrófica (ELA, 32 de início bulbar, 123 de início nos membros) relatou modificação favorável do curso da doença durante administração de longo prazo de riluzol oral 100 mg diariamente (Bensimon *et al*, 1994). Foi observada uma vantagem significativa de sobrevida em favor de riluzol após um ano de tratamento; 74% e 58% dos pacientes recebendo riluzol e placebo, respectivamente, permaneceram vivos. Ao final do período controlado por placebo, as taxas de sobrevida também foram significativas, mas menos impressionantes (49% riluzol, 37% placebo), sugerindo diminuição da eficácia ao longo do tempo. A análise de subgrupo revelou aumento da sobrevida em pacientes com doença de início bulbar; taxas de sobrevida em pacientes com doença de início nos membros não diferiu significativamente do placebo. O efeito de sobrevida no grupo de início nos membros foi forte o suficiente para influenciar os resultados gerais. A taxa de deterioração da força muscular também diminuiu significativamente em comparação ao placebo. Não houve diferença entre os grupos, no que diz respeito ao escore de função dos membros ou função bulbar.

Um estudo fase III, de larga escala, multicêntrico, duplo-cego, placebo-controlado, de variação de dose (n = 959) que incluiu pacientes de estudos prévios (Bensimon *et al*, 1994), sugere aumento da sobrevida em pacientes ELA recebendo riluzol: uma diminuição de 35% do risco de morte ou traqueotomia em 18 meses (Lacomblez *et al*, 1996). Após 18 meses, 57% dos pacientes, recebendo riluzol 100 mg diariamente, sobreviveram sem traqueotomia quando comparados a 50% dos pacientes que receberam placebo; as taxas de sobrevida com 50 mg/dia e 200 mg/dia foram de 55% e 57%, respectivamente. Usando valores de risco ajustados, a diferença nas taxas de sobrevida após 18 meses alcançou significância com 100 mg/dia, mas combinando todas as doses e usando um teste *log-rank* sem ajuste para prognóstico, a diferença entre riluzol e placebo quase não alcançou significância. Foram observados melhores resultados em 12 meses do que em 18 meses para 100 mg/dia relativo ao placebo (taxa de sobrevida de 74% versus 63%), e as diferenças nesse período foram significativas nas análises não ajustada e de risco ajustado (Lacomblez *et al*, 1996; Anon, 1995). O riluzol falhou na melhora significativa do estado funcional, incluindo força muscular, função bulbar ou função dos membros; e não foi notado aumento da espasticidade e pressão arterial. Os efeitos de riluzol não foram significativamente diferentes entre os grupos com doença de início bulbar e de início nos membros (Lacomblez *et al*, 1996). Análise adicional deste estudo revelou que pacientes nos estágios iniciais (leve) da doença recebendo riluzol permaneceram com estado de saúde leve por mais tempo (p menor do que 0,05). A terapia com riluzol não demonstrou qualquer benefício em pacientes com ELA mais avançada (Riviere *et al*, 1998). No entanto, as conclusões deste estudo (Lacomblez *et al*, 1996) têm sido questionadas, com algumas conclusões de revisores de que o medicamento pode produzir apenas resultados marginais (Miller *et al*, 1996; Guilloff *et al*, 1996; Riggs & Hobbs, 1996).

Dados de segurança pré-clínica:

- Carcinogenicidade

O 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 à 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.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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.

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

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**

O 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 $C_{\text{máx}}$ de 44%, diminuição na AUC de 17%).

- **Distribuição**

O 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). O riluzol liga-se às proteínas em torno de 97%, principalmente à albumina sérica e às lipoproteínas.

- **Metabolismo**

O riluzol inalterado é o principal componente encontrado no plasma e é extensivamente metabolizado pelo citocromo P450, sofrendo subsequentemente 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. O 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 grave (*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 do sexo masculino saudáveis japoneses e caucasianos. Não houve diferenças étnicas nos parâmetros farmacocinéticos do riluzol e de seus metabólitos entre japoneses e caucasianos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para uso por:

- 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.

Este medicamento é contraindicado para uso por portadores de hepatopatias.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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 disso. Pacientes que apresentem níveis elevados de TGP devem ter a sua monitorização realizada com maior frequência.

Populações especiais

Insuficiência hepática:

O 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 “9. 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 “9. Reações Adversas”).

Doença intersticial pulmonar:

Foram relatados casos de doença intersticial pulmonar em pacientes tratados com riluzol, sendo alguns deles severos (ver item “9. 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 e lactação:

Em ratas prenhas, foi detectada a passagem de ¹⁴C-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. O riluzol não deve ser utilizado em mulheres grávidas.

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

Não se sabe se riluzol é excretado no leite humano. O riluzol não deve ser utilizado em mulheres durante a lactação.

Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Os pacientes devem ser alertados sobre o potencial de tontura ou vertigem e devem ser aconselhados a não dirigir veículos ou operar máquinas caso estes sintomas ocorram.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

Medicamento-Medicamento:

Estudos *in vitro* com preparados de microssomas hepáticos humanos sugerem que o CYP 1A2 é a principal isoenzima envolvida no metabolismo oxidativo inicial do riluzol.

Inibidores de CYP 1A2 (por exemplo: 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.: rifampicina e omeprazol) podem aumentar a taxa de eliminação de riluzol.

Medicamento-Substâncias químicas:

Os indutores de CYP 1A2 (por exemplo: tabaco) podem aumentar a taxa de eliminação de riluzol.

Medicamento-alimentos:

Os indutores de CYP 1A2 (por exemplo: alimentos grelhados em carvão) podem aumentar a taxa de eliminação de riluzol.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Os comprimidos de riluzol devem ser mantidos em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C), protegidos da umidade.

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas

Comprimido revestido, oblongo, sulcado e de cor branca.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose recomendada de riluzol 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.

O comprimido de riluzol deve ser ingerido pelo menos uma hora antes ou duas horas após a refeição, para evitar a diminuição da biodisponibilidade relacionada à ingestão de alimentos. O riluzol deve ser tomado de forma regular e na mesma hora do dia (por exemplo, de manhã e à noite), todos os dias.

Os comprimidos devem ser administrados com líquido, por via oral.

Não há estudos dos efeitos de riluzol administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral.

Populações especiais

Pediatria:

O riluzol não é recomendado para utilização em crianças, visto que a segurança e eficácia do seu uso em processos neurodegenerativos em crianças ou adolescentes não foram estabelecidas (ver item “5. Advertências e Precauções”).

Idosos:

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

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.

Pacientes com função hepática prejudicada:

O riluzol não deve ser administrado a pacientes que apresentem hepatopatia ou que apresentem nível basal de transaminases maior que 3 vezes o LSN.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

Reação muito comum ($> 1/10$)

Reação comum ($> 1/100$ e $< 1/10$)

Reação incomum ($> 1/1.000$ e $< 1/100$)

Reação rara ($> 1/10.000$ e $< 1/1.000$)

Reação muito rara ($< 1/10.000$)

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 frequentes foram astenia, náusea e testes de função hepática anormais.

Reações cardíacas

Comuns: taquicardia.

Reações do sangue e do sistema linfático

Incomuns: anemia.

Casos isolados: neutropenia severa (ver item 5. Advertências e Precauções).

Reações do sistema nervoso

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

Reações respiratórias, torácicas e mediastinais

Incomuns: doença intersticial pulmonar (ver item 5. Advertências e Precauções).

Reações gastrointestinais

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 5. Advertências e Precauções).

Casos isolados: hepatite.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Observaram-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.

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

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Reg. MS Nº 1.0298.0403

Farmacêutico Responsável: Dr. José Carlos Módolo

CRF-SP nº 10.446

SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor): 0800 7011918

CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rod. Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira - SP

CNPJ: 44.734.671/0001-51

Indústria Brasileira



Anexo B
Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
30/04/2014		10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Atualização do item identificação do medicamento	VP e VPS	Comprimidos revestidos de 50 mg em embalagens com 56 comprimidos
11/04/2014	0278908/14-6	10457 – SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Todos os itens foram alterados para adequação à Bula Padrão de Rilutek® (Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.), publicada no Bulário Eletrônico da Anvisa em 19/02/2014	VP e VPS	Comprimidos revestidos de 50 mg em embalagens com 56 comprimidos