

УТВЕРЖДЕНО
Приказ Министерства
здравоохранения Украины
12.06.2017 № 651
Регистрационное удостоверение
№ UA/12163/01/01

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства

БОРИЗОЛ
(BORIZOL)

Состав:

действующее вещество: рилузол;

1 таблетка содержит рилузола 50 мг;

вспомогательные вещества: кальция гидрофосфат, целлюлоза микрокристаллическая, кремния диоксид коллоидный безводный, натрия кроскармелоза, магния стеарат; пленочная оболочка: гидроксипропилметилцеллюлоза, лактозы моногидрат, титана диоксид (Е 171), макрогол, триацетин.

Лекарственная форма. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства: таблетки круглой формы с двояковыпуклой поверхностью, покрытые оболочкой, белого или белого с кремоватым оттенком цвета.

Фармакотерапевтическая группа. Средства, действующие на нервную систему. Рилузол.
Код ATX N07X X02.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Рилузол – производное бензотиазола, проявляет многстороннее влияние на механизм глутаматной нейротрансмиссии. Рилузол влияет на процессы нервной передачи в структурах головного мозга, контролирующих двигательные и чувствительные функции организма. Механизм его действия до конца не выяснен. Предполагается, что рилузол блокирует процесс высвобождения глутаматов. Глутамат (основной нейротрансмиттер процессов возбуждения центральной нервной системы) играет определенную роль в гибели клеток. Активация синтеза глутамата имеет патогенетическое значение при нейродегенеративных заболеваниях мозга, т.е. глутамат оказывает повреждающее действие на нейроны и может опосредствовать гибель клеток при повреждениях различной этиологии. Активация глутаматной передачи приводит к ослаблению спонтанной локомоции, а уменьшение глутаматных влияний усиливает моторику.

Применение рилузола способствует возможности самостоятельно передвигаться, активизирует моторные функции, отодвигает срок необходимости проведения трахеотомии, искусственной вентиляции легких у пациентов с боковым амиотрофическим склерозом.

Фармакокинетика.

Рилузол быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 60-90 минут после приема. Всасываемость рилузола составляет 90 %, абсолютная биодоступность – 60 %. Уровень и степень абсорбции снижаются после приема препарата вместе с пищей, содержащей большое количество жира.

Рилузол распределяется во всех тканях организма. Проникает через гематоэнцефалический барьер и в грудное молоко. В крови 97 % рилузола связывается с белками плазмы, главным образом с альбуминами и липопротеинами.

Метаболизм рилузола осуществляется в печени в два этапа: гидроксилирование цитохромом P450 с последующей глюкуронизацией.

Период полувыведения составляет 9-15 часов.

Около 90 % рилузола выводится с мочой (60 % из них – в виде глюкуронидов), 10 % – с калом.

Клинические характеристики.

Показания.

Для продления жизни или отсрочки времени проведения механической вентиляции пациентам с боковым амиотрофическим склерозом (БАС).

Противопоказания.

- Повышенная чувствительность к рилузолу и к другим компонентам препарата;
- печеночная недостаточность или превышение в 3 раза верхней границы нормы активности печеночных трансаминаз.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Клинических исследований для оценки взаимодействия рилузола с другими лекарственными средствами не проводили.

Исследования *in vitro* с применением микросом печени человека указывают на то, что основным изоэнзимом, задействованным в начальном окислительном метаболизме рилузола, является CYP1A2.

Ингибиторы CYP1A2 (например, кофеин, диклофенак, диазепам, ницерголин, кломипрамин, имипрамин, флуоксамин, фенацетин, теофиллин, амитриптилин и хинолоны) потенциально способны замедлять элиминацию рилузола и, таким образом, усиливать его эффекты и увеличивать риск рилузол-ассоциированных побочных реакций.

Индукторы CYP1A2 (например, сигаретный дым, испеченная на углях еда, рифампицин, омепразол) могут ускорять его элиминацию и приводить к снижению его эффективности.

Особенности применения.

Клинические исследования показали, что рилузол продлевает жизнь пациентам с БАС (см. раздел «Фармакодинамика»). Продолжительность жизни была определена для пациентов, которые были живыми, которым не проводили интубацию с целью механической вентиляции, а также трахеотомию.

Нет никаких доказательств того, что рилузол оказывает терапевтический эффект на моторную функцию, функцию легких, на фасцикуляции, мышечную силу и моторные симптомы. Рилузол не показал эффективности при применении на поздних стадиях БАС.

Безопасность и эффективность рилузола исследовали только у пациентов с БАС. Поэтому препарат не следует применять пациентам с любой другой формой заболеваний моторных нейронов.

Нарушение функции печени.

Рилузол следует назначать с осторожностью пациентам с нарушением функции печени в анамнезе или пациентам с незначительным повышением уровня трансаминаз сыворотки крови (АЛТ, АСТ в 3 раза выше верхней границы нормы) и уровней билирубина и/или гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ).

Начальное повышение нескольких показателей функции печени (особенно билирубина) должно исключать применение рилузола.

Из-за риска развития гепатита до начала и в процессе лечения рилузолом следует определять уровни трансаминаз сыворотки крови, включая АЛТ. Уровень АЛТ следует определять ежемесячно в течение первых 3 месяцев лечения, каждые 3 месяца до конца первого года и

периодически в дальнейшем. Уровни АЛТ следует чаще определять у пациентов, у которых развивается повышение уровня АЛТ.

Рилузол следует отменить, если уровень АЛТ повышается в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы. Нет опыта уменьшения дозы или повторной попытки назначения препарата пациентам, у которых АЛТ превышал в 5 раз верхнюю границу нормы. Повторное назначение препарата пациентам в такой ситуации не может быть рекомендовано.

Нейтропения.

Следует предупредить пациентов о необходимости немедленно сообщать врачу о любом заболевании, сопровождающемся лихорадкой. Наличие лихорадки обязывает врача немедленно исследовать картину крови с определением количества лейкоцитов и отменить рилузол в случае выявления нейтропении.

Интерстициальное заболевание легких.

Случаи интерстициального заболевания легких были зарегистрированы у пациентов, получавших рилузол, некоторые из них имели тяжелое течение. Если развиваются такие респираторные симптомы, как сухой кашель и/или диспноэ, следует провести рентгенологическое исследование органов грудной клетки.

В случае выявления признаков, которые могут указывать на интерстициальное заболевание легких (например, двусторонние диффузные затемнения в легких), применение рилузола следует немедленно прекратить. В большинстве известных случаев симптомы исчезали после прекращения приема рилузола и симптоматического лечения.

Пациенты с нарушением функции почек.

Исследований с применением многократных доз рилузола у пациентов этой категории не проводили.

Вспомогательные вещества.

Пациентам с нарушениями толерантности к углеводам, таким как врожденная галактоземия, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции, лактазная недостаточность, не рекомендуется применение препарата из-за содержания в пленочной оболочке таблетки лактозы.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Применение препарата в период беременности или кормления грудью противопоказано.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Никаких исследований влияния рилузола на способность управлять транспортными средствами или другими механизмами не проводили, но пациентов следует предупредить о возможности возникновения головокружения или потери сознания в период лечения, поэтому не следует управлять автотранспортом или другими механизмами во время лечения препаратом.

Способ применения и дозы.

Лечение назначает только врач, имеющий опыт лечения заболеваний моторных нейронов.

Рекомендуемая суточная доза для взрослых или пациентов пожилого возраста составляет 100 мг (50 мг через каждые 12 часов). От увеличения суточных доз никакого существенного увеличения терапевтического эффекта ожидаться не может. Продолжительность курса лечения определяет врач.

Пациенты с нарушением функции почек: Боризол не рекомендуется для применения пациентам с нарушением функции почек, поскольку в этой категории пациентов исследований с многократным приемом доз рилузола не проводили (см. раздел «Особенности применения»).

Пациенты пожилого возраста: с учетом фармакокинетических данных, специальных рекомендаций по применению препарата этой категории пациентов нет.

Пациенты с нарушением функции печени: Боризол противопоказан при печеночной недостаточности или превышении в 3 раза верхней границы нормы уровня печеночных трансаминаз (см. раздел «Противопоказания»). Препарат следует назначать с осторожностью

пациентам с заболеваниями печени (см. раздел «Особенности применения» и раздел «Фармакокинетика»).

Нет специальных рекомендаций по дозированию рилузола для пациентов различной *расовой принадлежности*.

Дети.

Безопасность и эффективность применения рилузола детям не изучали, поэтому препарат не следует применять в педиатрической практике.

Передозировка.

Симптомы: в единичных случаях передозировки наблюдались неврологические и психические симптомы, острая токсическая энцефалопатия со ступором, коматозным состоянием, а также метгемоглобинемия.

Лечение: Специфического антидота нет. В случае передозировки рекомендуется симптоматическая и поддерживающая терапия.

Побочные реакции.

Наиболее часто наблюдались такие побочные реакции как астения, тошнота и отклонение от нормы показателей функциональных проб печени.

Побочные реакции, информация о которых приведена ниже, классифицированы по органам и системам и по частоте их возникновения: очень часто ($\geq 10\%$); часто ($\geq 1\% \text{ и } < 10\%$); нечасто ($\geq 0,1\% \text{ и } < 1\%$); редко ($\geq 0,01\% \text{ и } < 0,1\%$); очень редко ($< 0,01\%$), с неизвестной частотой (нельзя определить на основании имеющихся данных).

Кровь и лимфатическая система: нечасто – анемия; с неизвестной частотой – тяжелая нейтропения.

Иммунная система: нечасто – анафилактоидные реакции, реакции анафилаксии, в том числе аngionевротический отек.

Нервная система: часто – головная боль, головокружение, периоральная парестезия, сонливость, вертиго.

Сердечно-сосудистая система: часто – тахикардия; нечасто – повышение артериального давления.

Дыхательная система: нечасто – снижение легочной функции, интерстициальные заболевания легких, включая гиперсенситивные пневмониты.

Пищеварительная система: очень часто – тошнота; часто – диарея, абдоминальная боль, рвота; нечасто – панкреатиты. Возможна анорексия.

Гепатобилиарная система: очень часто – повышение уровня печеночных ферментов, в т.ч. АЛТ, в сыворотке крови обычно в первые 3 месяца лечения рилузолом; повышение этих показателей обычно было преходящим. Это повышение может ассоциироваться с желтухой. При непрерывном применении препарата в течение 2-6 месяцев уровень АЛТ может постепенно снизиться до уровня, что ниже в 2 раза верхней границы нормы; с неизвестной частотой – гепатит.

У пациентов, участвовавших в клинических исследованиях рилузола, и у которых уровни АЛТ превышали более чем в 5 раз верхнюю границу нормы, лечение было прекращено. Эти уровни в большинстве случаев в течение 2-4 месяцев возвращались к значениям, которые были менее чем в 2 раза ниже верхней границы нормы.

Данные исследования рилузола свидетельствуют о том, что у лиц монголоидной расы существует больший риск нарушения функции печени – аномальные показатели печеночных тестов у 3,2% (194/5995) пациентов монголоидной расы и у 1,8% (100/5641) пациентов европеоидной расы.

Общие нарушения: очень часто – астения; часто – боль различной локализации; сообщалось о случаях развития ригидности мышц.

Срок годности. 3 года.

Не применять после окончания срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения.

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

Упаковка.

По 10 таблеток в блистере, по 6 блистеров в пачке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель.

Публичное акционерное общество «Научно-производственный центр «Борщаговский химико-фармацевтический завод».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

Украина, 03134, г. Киев, ул. Мира, 17.

Дата последнего пересмотра.

Печей Узгодженко
29.03.17

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє