



Rx - Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

TEGLUTIK

Hỗn dịch uống 5mg/ml

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Để xa tầm tay trẻ em

Lắc kỹ trước khi dùng

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Thành phần hoạt chất: Riluzole 5mg/ml (0,5% kl/tt)

Thành phần tá dược:

Tá dược được biết là có tác dụng: trong 1 ml hỗn dịch thuốc có chứa 400 mg Sorbitol E420 (tương đương với 571,43 mg sorbitol dạng lỏng (không kết tinh)).

Tá dược khác: Aluminium magnesium silicate, xanthan gum, saccharin sodium, simethicone emulsion 30%, sodium laurylsulphate, macrogol cetostearyl ether, nước cất tinh khiết

DẠNG BẢO CHẾ

Hỗn dịch uống.

Hỗn dịch thuốc có màu nâu nhạt, đục và đồng nhất sau khi lắc đều.

CHỈ ĐỊNH

TEGLUTIK được chỉ định để kéo dài thời gian sống hoặc thời điểm chỉ định thông khí cơ học cho các bệnh nhân xơ cột bên teo cơ (ALS-Amyotrophic Lateral Sclerosis, còn được gọi là xơ cứng teo cơ một bên).

Thử nghiệm lâm sàng đã chứng minh rằng riluzole giúp kéo dài thời gian sống sống cho các bệnh nhân xơ cột bên teo cơ (xem mục Dược lực học). Thời gian sống được định nghĩa là khi bệnh nhân còn sống mà không cần thông khí cơ học và không cần mở khí quản.

Hiện chưa có bằng chứng về việc TEGLUTIK có hiệu quả điều trị trên chức năng vận động, chức năng phổi, rung giật cơ, sức cơ và các triệu chứng vận động. TEGLUTIK cũng chưa cho thấy hiệu quả điều trị ở giai đoạn muộn của bệnh xơ cột bên teo cơ.

Tính an toàn và hiệu quả của TEGLUTIK hiện mới chỉ được nghiên cứu trong bệnh xơ cột bên teo cơ. Do đó, thuốc TEGLUTIK không nên được chỉ định trên các bệnh nhân có các bệnh lý thần kinh vận động khác.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

TEGLUTIK nên được chỉ định bởi bác sỹ chuyên khoa có kinh nghiệm điều trị các bệnh lý thần kinh vận động.

Liều dùng

Mức liều khuyến cáo hàng ngày ở người trưởng thành hoặc người cao tuổi là 100 mg (50 mg mỗi 12 giờ). Liều cao hơn không giúp gia tăng đáng kể lợi ích điều trị..

Với dạng hỗn dịch, liều khuyến cáo là 10 ml x 2 lần mỗi ngày (10 ml hỗn dịch thuốc tương đương 50 mg riluzole).

Dùng thuốc trên các đối tượng bệnh nhân đặc biệt

Trẻ em:

Không khuyến cáo chỉ định TEGLUTIK trên đối tượng bệnh nhân là trẻ em do chưa đủ dữ liệu về an toàn và hiệu quả của riluzole lên bất cứ bệnh lý thoái hóa thần kinh nào xảy ra ở trẻ em và thanh thiếu niên.

Bệnh nhân suy thận:

Không khuyến cáo chỉ định TEGLUTIK cho các bệnh nhân suy thận vì các nghiên cứu ở các liều lặp lại chưa được tiến hành ở nhóm bệnh nhân này (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Người cao tuổi:

Dựa trên các dữ liệu về dược động học, không có lưu ý đặc biệt khi sử dụng TEGLUTIK trên nhóm đối tượng bệnh nhân này.

Bệnh nhân suy gan:

Xem mục Chống chỉ định, Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc, Đặc tính dược động học.

Cách dùng

Hỗn dịch thuốc có thể được sử dụng theo đường uống hoặc qua ống thông dạ dày.

Không cần pha loãng hỗn dịch.

Lấy đủ liều hỗn dịch bằng cách sử dụng bơm tiêm phân liều có chia vạch.

Hướng dẫn thao tác với lọ thuốc trước khi sử dụng: xem mục Lưu ý đặc biệt về xử lý thuốc trước và sau khi sử dụng.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Mẫn cảm với hoạt chất hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

Bệnh nhân có bệnh lý ở gan hoặc có mức transaminase tăng gấp 3 lần mức giới hạn trên cho phép.

Bệnh nhân đang mang thai hoặc cho con bú.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Suy gan:

Cần thận trọng khi chỉ định riluzole cho bệnh nhân có tiền sử rối loạn chức năng gan hoặc các bệnh nhân có transaminase huyết thanh tăng nhẹ (ALT/SGPT; AST/SGOT tăng đến 3 lần giới hạn trên cho phép), tăng nhẹ nồng độ bilirubin và/hoặc tăng nhẹ men gamma-glutamyl transferase (GGT). Trong quá trình sử dụng, nếu một số chỉ số xét nghiệm chức năng gan tăng hơn mức ban đầu (đặc biệt có tình trạng tăng bilirubin) thì cần cân nhắc ngừng sử dụng riluzole (xem mục Tác dụng không mong muốn).

Do nguy cơ gây viêm gan, cần tiến hành đo transaminase huyết thanh, bao gồm men ALT trước và trong quá trình điều trị với riluzole. Nồng độ ALT trong máu cần được đo hàng tháng trong suốt 3 tháng điều trị đầu tiên, sau đó tiến hành mỗi 3 tháng 1 lần trong thời gian còn lại của năm điều trị đầu tiên, và cần tiếp tục được theo dõi định kỳ sau đó. Nồng độ men ALT cần được đánh giá thường xuyên hơn trên các đối tượng bệnh nhân có nguy cơ tăng men ALT.

Cần ngưng điều trị với riluzole nếu nồng độ men ALT tăng gấp 5 lần mức giới hạn trên cho phép. Hiện chưa có dữ liệu về việc giảm liều hoặc tái chỉ định trên các bệnh nhân có men ALT tăng lên tới 5 lần mức giới hạn trên cho phép. Việc tái chỉ định điều trị với riluzole trên các bệnh nhân này không được khuyến cáo.

Giảm bạch cầu trung tính

Bệnh nhân nên được cảnh báo để báo cáo bất cứ tình trạng ốm sốt nào cho bác sỹ điều trị. Trong trường hợp này, bác sỹ nên kiểm tra lượng tế bào bạch cầu và ngừng điều trị riluzole nếu có tình trạng giảm bạch cầu trung tính (xem mục Tác dụng không mong muốn).

Bệnh phổi mô kẽ

Đã có báo cáo về trường hợp bệnh phổi mô kẽ trên các bệnh nhân được điều trị với riluzole, một số trong số đó bị ở mức độ nặng (xem mục Tác dụng không mong muốn). Trong trường hợp bệnh nhân đang điều trị với riluzole có các triệu chứng đường hô hấp tiến triển như ho khan, có thể kèm theo khó thở, bác sỹ cần tiến hành chụp X quang lồng ngực. Nếu phát hiện bất cứ dấu hiệu gợi ý nào của tình trạng bệnh phổi mô kẽ (như mờ phổi lan tỏa hai bên), cần ngừng ngay việc điều trị với riluzole. Trong đa số trường hợp được báo cáo, các triệu chứng đều được cải thiện sau khi dùng thuốc và điều trị triệu chứng.

Suy thận

Hiện vẫn chưa có các nghiên cứu với liều lặp lại được tiến hành trên các bệnh nhân suy thận (xem mục Liều dùng và cách dùng).

Thuốc này chứa 4.000 mg Sorbitol (E420) trong mỗi 10 ml hỗn dịch uống.

Cần cân nhắc đến tác dụng phụ của việc sử dụng Teglutik cùng với các sản phẩm khác có chứa Sorbitol (hoặc Fructose) và chế độ ăn có chứa Sorbitol (hoặc Fructose).

Hàm lượng Sorbitol có trong Teglutik có thể ảnh hưởng đến sinh khả dụng của các thuốc uống khác khi dùng đồng thời.

Các bệnh nhân có tình trạng rối loạn dung nạp Fructose do di truyền (HFI) nên tránh sử dụng sản phẩm này.

Thuốc này chứa dưới 23 mg natri (1 mmol) trên 10 ml hỗn dịch uống; về cơ bản có thể xem là “không có natri”.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỲ CỦA THUỐC

Tương tác thuốc

Hiện vẫn chưa có nghiên cứu lâm sàng tiến hành đánh giá tương tác thuốc giữa riluzole và các thuốc khác.

Nghiên cứu *in vitro* tiến hành trên các mẫu ty thể gan người phân lập cho thấy CYP 1A2 là isozyme chính giúp bắt đầu quá trình oxy hoá trong quy trình chuyển hoá của riluzole. Các chất ức chế men CYP 1A2 (ví dụ caffeine, diclofenac, diazepam, nicergoline, clomipramine, imipramine, fluvoxamine, phenacetin, theophylline, amitriptyline và các quinolone) có thể làm giảm thải trừ riluzole, trong khi các chất cảm ứng CYP 1A2 (như hút thuốc, đồ nướng với than, rifampicin và omeprazole) có thể làm tăng thải trừ riluzole.

Tương kỳ

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỳ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai

Chống chỉ định TEGLUTIK trên phụ nữ đang mang thai (xem mục Chống chỉ định và Dữ liệu tiền lâm sàng). Hiện vẫn còn thiếu các dữ liệu lâm sàng về sử dụng thuốc trên phụ nữ có thai.

Phụ nữ cho con bú

Chống chỉ định TEGLUTIK cho phụ nữ đang cho con bú (xem mục Chống chỉ định và Dữ liệu tiền lâm sàng). Hiện vẫn chưa rõ liệu riluzole có bài tiết vào sữa mẹ hay không.

Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng sinh sản

Các nghiên cứu về khả năng sinh sản trên chuột thí nghiệm cho thấy có sự suy giảm nhẹ lên khả năng sinh sản và khả năng thụ thai ở chuột với mức liều 15 mg/kg/ngày (là mức liều cao hơn so với mức khuyến cáo hàng ngày), có thể do đặc tính an thần và gây ngủ của thuốc.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Người bệnh nên được cảnh báo trước về nguy cơ gây hoa mắt, chóng mặt và được khuyến cáo không nên lái xe hoặc vận hành máy móc nếu gặp các triệu chứng này.

Hiện chưa có nghiên cứu được tiến hành để đánh giá ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc khi sử dụng thuốc.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tóm tắt hồ sơ an toàn của sản phẩm

Trong nghiên cứu lâm sàng pha III được tiến hành trên các bệnh nhân xơ cột bên teo cơ (ALS) được điều trị với riluzole, các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất được báo cáo là mệt mỏi, buồn nôn và kết quả xét nghiệm chức năng gan bất thường.

Bảng tóm tắt tác dụng không mong muốn

Các tác dụng không mong muốn được sắp xếp theo hệ cơ quan và theo thứ tự về tần suất được liệt kê dưới đây, sử dụng quy ước sau: rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$), rất hiếm gặp ($< 1/10.000$), không rõ (không thể ước tính dựa trên dữ liệu hiện có).

	Rất thường gặp	Thường gặp	Ít gặp	Không rõ
Rối loạn máu và hệ bạch huyết			Thiếu máu	Giảm bạch cầu trung tính mức nặng (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc)
Rối loạn hệ miễn dịch			Phản ứng phản vệ, phù mạch	
Rối loạn hệ thần kinh		Đau đầu, chóng mặt, dị cảm vùng miệng và buồn ngủ		
Rối loạn tim		Nhịp tim nhanh		
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất			Bệnh phổi mô kẽ (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc)	
Rối loạn tiêu hóa	Buồn nôn	Tiêu chảy, đau bụng, nôn mửa	Viêm tụy	
Rối loạn da và mô dưới da				Phát ban
Rối loạn gan mật	Xét nghiệm chức năng gan			Viêm gan

	bất thường			
Rối loạn chung và những thay đổi ở vị trí dùng thuốc	Mệt mỏi	Đau		

Mô tả các tác dụng không mong muốn chọn lọc

Rối loạn hệ gan-mật

Tình trạng tăng men gan alanine aminotransferase thường xuất hiện trong vòng 3 tháng đầu khi mới bắt đầu điều trị với riluzole; chúng thường thoáng qua và trở về mức dưới 2 lần giới hạn trên của nồng độ cho phép sau 2 đến 6 tháng mà không cần ngưng điều trị. Tình trạng tăng men gan này thường kéo theo vàng da. Ở các bệnh nhân (n=20) trong các nghiên cứu lâm sàng với tình trạng tăng men ALT hơn 5 lần so với giới hạn trên của nồng độ cho phép, trong hầu hết các trường hợp men gan sẽ trở về dưới 2 lần mức giới hạn trên của nồng độ cho phép trong vòng 2 đến 4 tháng khi ngưng điều trị. (Xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Dữ liệu từ nghiên cứu lâm sàng cho thấy việc xảy ra các bất thường trên xét nghiệm chức năng gan có thể thường gặp hơn ở các bệnh nhân Châu Á 3,2% (194/5995) so với 1,8% (100/5641) ở các bệnh nhân là người da trắng.

Riluzole dạng hỗn dịch và dạng viên nén có sinh khả dụng toàn phần tương đương nhau, tuy nhiên giá trị Cmax của hoạt chất riluzole ở dạng hỗn dịch uống cao hơn khoảng 20% (xem mục Đặc tính dược động học).

Không loại trừ việc tăng nhẹ nguy cơ xuất hiện các tác dụng không mong muốn liên quan đến liều dùng hoặc thời gian điều trị với riluzole (ví dụ đau đầu, tiêu chảy, mệt mỏi và tăng men gan ALT).

Báo cáo các biến cố bất lợi nghi ngờ do thuốc gây ra

Việc báo cáo các biến cố bất lợi nghi ngờ do thuốc gây ra sau khi thuốc được lưu hành là rất quan trọng. Điều này cho phép tiếp tục giám sát sự cân bằng lợi ích/nguy cơ của thuốc khi điều trị. Các nhân viên y tế có thể báo cáo bất cứ biến cố bất lợi nào nghi ngờ là do việc sử dụng Teglutik gây ra lên hệ thống Cảnh giác được quốc gia.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Các triệu chứng tâm - thần kinh, ngộ độc não cấp tính với tình trạng lơ mơ, hôn mê và Methemoglobin huyết đã được báo cáo trong một vài trường hợp quá liều.

Thực hiện điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ khi bệnh nhân sử dụng quá liều khuyến cáo của thuốc.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm được lý điều trị: nhóm thuốc khác tác động lên hệ thần kinh, mã ATC: N07XX02.

Cơ chế tác dụng

Mặc dù cơ chế bệnh học của ALS hiện còn chưa được làm sáng tỏ hoàn toàn, người ta cho rằng glutamate (chất dẫn truyền thần kinh chính ở hệ thần kinh trung ương) đóng vai trò trong việc gây chết tế bào ở bệnh lý này.

Riluzole được cho là đóng vai trò ức chế các quá trình của glutamate. Hiện cơ chế tác động của hoạt chất còn chưa thực sự sáng tỏ.

An toàn và hiệu quả lâm sàng

Trong một thử nghiệm lâm sàng, 155 bệnh nhân được lựa chọn ngẫu nhiên sử dụng riluzole 100 mg/ngày (50 mg x 2 lần/ngày) hoặc giả dược và được theo dõi trong suốt 12 – 21 tháng. Thời gian sống, như được định nghĩa ở trên, được kéo dài rõ rệt trên các bệnh nhân sử dụng riluzole so với bệnh nhân dùng giả dược. Thời gian sống trung bình là 17,7 tháng so với 14,9 tháng lần lượt trên bệnh nhân sử dụng riluzole và giả dược.

Trong một thử nghiệm lâm sàng với các mức liều khác nhau, 959 bệnh nhân có ALS được lựa chọn ngẫu nhiên vào 1 trong 4 nhóm nghiên cứu: chỉ định riluzole lần lượt 50, 100, 200 mg/ngày; hoặc dùng giả dược và được theo dõi trong vòng 18 tháng. Ở các bệnh nhân sử dụng riluzole với mức liều 100 mg/ngày, thời gian sống cao hơn có ý nghĩa so với nhóm bệnh nhân sử dụng giả dược. Hiệu quả của riluzole với mức liều 50 mg/ngày khác biệt không có ý nghĩa thống kê khi so với nhóm dùng giả dược và hiệu quả của nhóm sử dụng 200 mg/ngày về cơ bản là tương đương với nhóm dùng mức liều 100 mg/ngày. Thời gian sống trung bình đạt gần 16,5 tháng so với 13,5 tháng ở nhóm lần lượt sử dụng riluzole 100 mg/ngày và giả dược.

Trong một nghiên cứu song song được thiết kế để đánh giá hiệu quả và an toàn của riluzole trên các bệnh nhân ở giai đoạn muộn của bệnh, thời gian sống và chức năng vận động giữa nhóm sử dụng riluzole là không khác biệt có ý nghĩa so với nhóm dùng giả dược. Trong nghiên cứu này, đa số bệnh nhân có mức dung tích sống đo được là dưới 60%.

Trong một thử nghiệm lâm sàng mù đôi có kiểm soát bằng giả dược được thiết kế để đánh giá hiệu quả và an toàn của riluzole trên các bệnh nhân Nhật Bản, 204 bệnh nhân được lựa chọn ngẫu nhiên, sử dụng riluzole 100 mg/ngày (50 mg x 2 lần/ngày) hoặc dùng giả dược, theo dõi trong vòng 18 tháng. Ở nghiên cứu này, hiệu quả của thuốc được đánh giá dựa trên sự mất khả năng tự đi lại, mất các chức năng chi trên, phải mở khí quản, cần đến sự thông khí nhân tạo, cần dinh dưỡng bằng ống thông, hoặc tử vong. Tỷ lệ sống mà không cần mở khí quản của người bệnh được chỉ định riluzole không khác biệt có ý nghĩa so với nhóm dùng giả dược. Tuy

nhiên, độ mạnh của nghiên cứu này trong việc phát hiện khác biệt giữa các nhóm điều trị là thấp. Phân tích gộp bao gồm nghiên cứu này và những nghiên cứu được mô tả ở trên cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ sống giữa nhóm điều trị với riluzole so với giả dược, mặc dù sự khác biệt này chưa quá nổi bật.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Dược động học của riluzole đã được đánh giá trên nam tình nguyện viên khỏe mạnh sau khi uống một lần liều 25 – 300 mg và sau khi uống đa liều 25 – 100 mg 2 lần/ngày. Nồng độ thuốc trong huyết tương tăng tuyến tính với mức liều và đặc tính dược động học của hoạt chất không phụ thuộc vào liều. Trường hợp điều trị đa liều (50 mg riluzole, ngày 2 lần trong vòng 10 ngày), ghi nhận nồng độ riluzole (dạng không biến đổi) được tích lũy trong huyết tương gấp khoảng 2 lần và đạt được nồng độ ổn định trong vòng chưa đầy 5 ngày.

Hấp thu

Riluzole được hấp thu nhanh chóng sau khi uống với nồng độ thuốc đạt tối đa trong huyết tương xảy ra trong vòng 60 – 90 phút ($C_{max} = 173 \pm 72$ (sd) ng/ml). Khoảng 90% liều riluzole được hấp thu và sinh khả dụng tuyệt đối vào khoảng $60 \pm 18\%$.

Mức độ hấp thu thuốc giảm xuống khi sử dụng riluzole cùng với các bữa ăn nhiều chất béo (giảm giá trị C_{max} 44%, giảm diện tích dưới đường cong AUC 17%).

Một nghiên cứu tương đương sinh học cho thấy tổng lượng hấp thu của riluzole 50 mg dạng viên nén và riluzole 5 mg/ml dạng hỗn dịch uống là tương đương. (Tỷ lệ giữa 2 dạng bào chế: 106,84%; khoảng tin cậy 90%: 96,98-117,71%). So với dạng viên nén, riluzole dạng hỗn dịch được hấp thu nhanh hơn (giá trị T_{max} đạt được sau khoảng 30 phút) với nồng độ đỉnh C_{max} cao hơn khoảng 20% (Tỷ lệ giữa 2 dạng bào chế: 122,32%; khoảng tin cậy 90%: 103,28-144,88%) (Xem mục Tác dụng không mong muốn).

Phân bố

Riluzole được phân bố khắp cơ thể và có thể đi qua được hàng rào máu não. Thể tích phân bố của riluzole là khoảng 245 ± 69 lít (3,4 l/kg). 97% Riluzole tồn tại ở gắn kết với protein, chủ yếu là với albumin huyết tương và các lipoprotein.

Chuyển hóa trong cơ thể

Trong huyết tương, Riluzole tồn tại chủ yếu dưới dạng không biến đổi và phần lớn sẽ được chuyển hóa bởi enzyme cytochrome P450 và quá trình glucuronide hóa sau đó. Nghiên cứu *in vitro* trên gan người phân lập đã cho thấy cytochrome P450 1A2 là isoenzyme chính tham gia vào quá trình chuyển hóa của riluzole. Các chất chuyển hóa được tìm thấy trong nước tiểu gồm 3 dẫn xuất phenolic, 1 dẫn xuất ureido và dạng riluzole không biến đổi.

Con đường chuyển hóa chính của riluzole được bắt đầu với quá trình oxy hóa bởi men cytochrome P450 1A2 tạo thành N-hydroxy-riluzole (RPR1 12512), chất chuyển hóa có hoạt tính chính của riluzole. Chất chuyển hóa này nhanh chóng được gắn kết với glucuronic để tạo thành các O- và N-glucuronide.

Thải trừ

Thời gian bán thải của riluzole vào khoảng 9 – 15 giờ. Riluzole được thải trừ chủ yếu qua nước tiểu.

Tổng lượng thuốc thải trừ qua nước tiểu chiếm khoảng 90% liều chỉ định. Các glucuronide chiếm hơn 85% các chất chuyển hóa trong nước tiểu. Chỉ có 2% liều riluzole được tìm thấy dưới dạng không biến đổi trong nước tiểu.

Trên các đối tượng bệnh nhân đặc biệt

Bệnh nhân suy giảm chức năng thận

Không có sự khác biệt có ý nghĩa trên các thông số dược động học giữa bệnh nhân suy giảm chức năng thận mạn tính mức độ vừa hoặc nặng (hệ số thanh thải creatinin 10 – 50 ml/phút) khi so với người tình nguyện khỏe mạnh sau khi uống 1 liều duy nhất 50 mg riluzole.

Người cao tuổi

Các thông số dược động học sau khi điều trị đa liều riluzole (trong 4,5 ngày với mức liều 50 mg riluzole x 2 lần/ngày) không bị ảnh hưởng trên các bệnh nhân cao tuổi (> 70 tuổi).

Bệnh nhân suy giảm chức năng gan

Giá trị diện tích dưới đường cong (AUC) của riluzole sau khi điều trị 1 liều duy nhất riluzole 50 mg được tăng lên khoảng 1,7 lần ở các bệnh nhân suy gan mạn tính mức độ nhẹ và khoảng 3 lần trên các bệnh nhân suy gan mạn tính mức độ trung bình.

Yếu tố chủng tộc

Một nghiên cứu lâm sàng được tiến hành để đánh giá dược động học của riluzole và các chất chuyển hóa N-hydroxyriluzole của nó sau khi uống thuốc liên tục, ngày 2 lần trong vòng 8 ngày, trên các nam giới tình nguyện khỏe mạnh, gồm 16 người Nhật và 16 người da trắng. Kết quả nghiên cứu cho thấy nhóm tình nguyện người Nhật có mức độ hấp thu riluzole thấp hơn (Tỷ số giá trị C_{max} 0,85 [90% CI: 0,68-1,08] và tỷ số diện tích dưới đường cong AUC 0,88 [90% CI: 0,69-1,13]), tương tự với tỷ lệ các chất chuyển hóa. Ý nghĩa lâm sàng của các kết quả nghiên cứu lâm sàng này vẫn chưa được biết rõ.

Giới tính

Một nghiên cứu tương đương sinh học được tiến hành so sánh giữa TEGLUTIK (dạng hỗn dịch uống) và RILUTEK (dạng viên nén). Kết quả cho thấy sự tương đương sinh học giữa cả hai

dạng bào chế trên các đối tượng nữ giới trong khi các giá trị C_{max} và diện tích dưới đường cong (AUC) của riluzole trên nam giới trong nghiên cứu này là cao hơn.

Tuy nhiên, không quan sát thấy các ảnh hưởng tác động thể hiện trên lâm sàng.

DỮ LIỆU TIỀN LÂM SÀNG

Riluzole không cho thấy nguy cơ gây ung thư trên cả chuột cống và chuột nhắt thí nghiệm.

Các kiểm tra tiêu chuẩn về độc tính gen của riluzole cũng cho kết quả âm tính. Kiểm tra chất chuyển hóa chính của riluzole cho kết quả dương tính trong 2 thử nghiệm in vitro. Tuy nhiên, kiểm tra đánh giá chuyên sâu trên 7 thử nghiệm chuẩn in vitro hoặc in vivo khác không cho thấy bất kì nguy cơ độc tính lên gen nào của các chất chuyển hóa của riluzole. Dựa trên các cơ sở dữ liệu này và kết quả âm tính trong các nghiên cứu về nguy cơ gây ung thư của riluzole trên chuột cống và chuột nhắt thí nghiệm, các chất chuyển hóa của riluzole được xem như không gây độc tính trên gen của người.

Việc giảm các thông số liên quan đến hồng cầu và/hoặc thay đổi các chỉ số tại gan được ghi nhận là không xuất hiện thường xuyên trên các nghiên cứu độc tính bán cấp và mạn tính trên chuột và khỉ. Ở chó, đã quan sát thấy tình trạng thiếu máu tán huyết.

Trong một nghiên cứu độc tính đơn lẻ, mất hoàng thể được ghi nhận với tỷ lệ cao hơn trên buồng trứng của chuột cái được điều trị so với chuột cái đối chứng. Phát hiện trong nghiên cứu đơn lẻ này chưa được ghi nhận ở bất cứ nghiên cứu nào khác, hoặc ở các loài khác.

Tất cả các phát hiện nêu trên được ghi nhận ở các mức liều cao hơn từ 2 đến 10 lần so với mức liều được chỉ định trên người là 100 mg/ngày.

Trên chuột đang mang thai, sự chuyển ¹⁴C- riluzole qua nhau thai tới thai nhi đã được phát hiện. Ở chuột thí nghiệm, riluzole với liều cao gấp 2 lần liều dùng trên người làm giảm tỷ lệ mang thai và số lượng trứng bám vào màng tử cung. Không có dị tật nào được quan sát thấy trong các nghiên cứu về sinh sản ở động vật.

Ở chuột đang cho con bú, ¹⁴C-riluzole được phát hiện trong sữa.

LƯU Ý ĐẶC BIỆT VỀ XỬ LÝ THUỐC TRƯỚC VÀ SAU KHI SỬ DỤNG

Hỗn dịch thuốc được sử dụng theo đường uống hoặc qua ống thông dạ dày.

Hướng dẫn sử dụng bằng đường uống:

- Lắc nhẹ hỗn dịch bằng tay trong ít nhất 30 giây bằng cách xoay chai 180° và kiểm tra tính đồng nhất của hỗn dịch bằng mắt.

- Mở nắp chai, nối bơm tiêm phân liều với đầu cắm bơm tiêm có sẵn trên miệng chai, dốc ngược và giữ chai thuốc ở vị trí này, từ từ rút ra thể tích hỗn dịch tương ứng với liều khuyến cáo (10 ml tương ứng với 50 mg riluzole).
- Sau khi sử dụng, rửa sạch bơm tiêm phân liều dưới vòi nước chảy.

Hướng dẫn sử dụng qua ống thông dạ dày (enteral feeding tubes):

Hỗn dịch uống Teglutik có thể sử dụng qua đường ống thông dạ dày. Khả năng tương thích đã được đánh giá bằng với chất liệu silicon hoặc nhựa polyurethane có đường kính từ 14,66mm (14Fr) đến 20,94 mm (20Fr).

Nên làm theo các hướng dẫn sau:

Đảm bảo rằng ống thông không bị tắc nghẽn trước khi dùng.

1. Rửa ống thông với 30 ml nước.
2. Lấy đủ liều hỗn dịch uống Teglutik cần thiết bằng bơm tiêm phân liều và bơm vào ống thông.
3. Rửa ống thông với 30 ml nước.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 1 chai 300 mL hỗn dịch uống riluzole 5 mg/mL.

Chai thuốc đóng gói cùng với bơm tiêm nhựa phân liều. Thân ống bơm tiêm được phân chia theo các mức tới 10 ml.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C.

Bảo quản thuốc sau khi mở nắp:

Sau khi mở chai thuốc lần đầu, dùng thuốc trong vòng 15 ngày. Không có khuyến cáo đặc biệt trong bảo quản.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Hạn dùng sau khi mở nắp: 15 ngày, không có khuyến cáo đặc biệt trong bảo quản.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG THUỐC

Tiêu chuẩn nhà sản xuất

CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

Italfarmaco S.A

C/ San Rafael, 3, Pol. Ind. Alcobendas, Alcobendas, 28108, Madrid, Tây Ban Nha