

Riluzole

EVEREX
PHARMACEUTICALS

Riluzol 50 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene: Riluzol 50 mg. Excipientes: Celulosa microcristalina PH200, Croscarmelosa Sódica, Dióxido de silicio coloidal, Fosfato dibásico de calcio, Estearato de Magnesio, Opadry II Blanco c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Neuroprotector. Como bloqueador de la neurotransmisión ejerce un efecto beneficioso en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica (ELA).

Código ATC: N07XX02

INDICACIONES

Para extender la vida o el tiempo hasta la ventilación mecánica en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica (ELA). El Riluzol amplía la supervivencia de pacientes con ELA, de acuerdo con lo demostrado en estudios clínicos. En estos estudios clínicos se definió como supervivientes a los pacientes con vida, no intubados con ventilaciones mecánicas y libres de traqueotomía. No hay evidencia de que el Riluzol ejerza efectos terapéuticos en la función motora, la función pulmonar, fasciculaciones, fuerza muscular y síntomas motores. El Riluzol no ha demostrado ser efectivo en los estadios finales de la ELA. La seguridad y eficacia del Riluzol fue solo estudiada en pacientes con ELA. Por lo tanto, el Riluzol no debería ser utilizado en ninguna otra forma de enfermedad motora neuronal.

POSOLOGÍA

En adultos o ancianos la dosis diaria recomendada es de 100 mg (50 mg cada 12 horas). No se puede esperar ningún beneficio significativamente mayor con dosis diarias superiores. El tratamiento con Riluzol solo puede ser iniciado por médicos especialistas expertos en el manejo de enfermedades motoras neuronales.

Sobre la base de los datos farmacocinéticas, no hay instrucciones especiales para el uso del Riluzol en ancianos.

En niños y adolescentes no se recomienda su uso, dado que no han sido establecidas la seguridad y eficacia de su empleo en ningún proceso neurodegenerativo que ocurra en niños y adolescentes (ver Precauciones y Advertencias).

En pacientes con deterioro de la función renal, no se recomienda el uso del Riluzol, pues no se han llevado a cabo en esta población estudios con dosis repetidas (ver Precauciones y Advertencias). Y en pacientes con deterioro de la función hepática, no se debe utilizar Riluzol, como tampoco se debe de utilizar en pacientes que tienen niveles basales de transaminasas 3 veces mayores al límite superior normal (ver Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias).

FORMA DE ADMINISTRACIÓN: Vía Oral

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Acción farmacológica: A pesar de que la patogénesis de la ELA no está completamente dilucidada, se supone que en esta enfermedad el glutamato (neurotransmisor excitador primario en el sistema

nervioso central) cumple un rol en la muerte celular. Se estima que el Riluzol actúa inhibiendo los procesos del glutamato. No está claro su modo de acción.

Farmacocinética: La farmacocinética del Riluzol fue evaluada en voluntarios sanos (de sexo masculino) después de la administración oral única de 25 a 300 mg y después de la administración oral de dosis múltiples de 25 a 100 mg/dos veces al día. Los niveles en plasma se incrementan linealmente con la dosis y el perfil farmacocinético es dosis-dependiente. Con administración de dosis múltiples (10 días de tratamiento con 50 mg de Riluzol dos veces al día), Riluzol sin modificar se acumula en plasma en aproximadamente el doble y se logra el nivel constante en menos de 5 días.

Absorción: El Riluzol se absorbe rápidamente después de la administración oral, las concentraciones máximas plasmáticas ocurren entre los 60 a 90 minutos ($C_{max} = 173 \pm 72$ (sd) ng/ml). Alrededor del 90% de la dosis se absorbe y la biodisponibilidad absoluta es de $60 \pm 18\%$. Cuando se administra Riluzol con comidas con alto contenido graso disminuye el porcentaje y el grado de absorción (reduciendo el AUC en un 17% y los niveles máximos en sangre (C_{max}) en un 44%).

Distribución: El Riluzol se distribuye extensamente por todo el cuerpo y atraviesa la barrera hematoencefálica. El volumen de distribución del Riluzol es de alrededor de $245 + 69$ l (3,4 l/kg). El Riluzol se une a las proteínas en alrededor del 97%, ligándose principalmente a la albúmina sérica y a las lipoproteínas.

Metabolismo: Riluzol sin modificar es el principal componente en plasma y se metaboliza extensivamente por el citocromo P450 y subsiguiente glucuronidación. Los estudios in Vitro utilizando preparaciones hepáticas humanas demostraron con que el citocromo P450 1A2 es la principal isoenzima implicada en la metabolización. Los metabolitos identificados en la orina son 3 derivados fenólicos, un derivado ureído y Riluzol sin modificar. La principal vía de metabolización del Riluzol es la oxidación inicial producida por el citocromo P450 1A2 que genera el N-hidroxi-riluzol (RPR 112512). Este último es el principal metabolito activo del Riluzol, que luego es rápidamente glucuroconjugado a O- y N- glucurónidos.

Eliminación: la vida media de eliminación del Riluzol es de 9 a 15 hs. El Riluzol se elimina principalmente por la orina. La excreción urinaria promedio es de aproximadamente el 90% de la dosis. Más del 85% de los metabolitos detectados en la orina corresponden a glucurónidos. Solo el 2% de la dosis de Riluzol fue recuperada en la orina como droga sin modificar.

CONTRAINDICACIONES

Está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad severa al Riluzol o a alguno de los excipientes. En enfermedad hepática o niveles basales o de transaminasas 3 veces mayores al límite superior normal.

En mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

REACCIONES ADVERSAS

Efectos Colaterales: Las reacciones adversas observadas con más frecuencia en ciertos estudios llevados a cabo en pacientes portadores de ELA tratados con Riluzol fueron astenia, náuseas y alteraciones de los tests de funcionalismo hepático. Los efectos indeseables observados en orden y frecuencia fueron: **Trastornos Cardiacos:** Común: taquicardia. **Trastornos hemáticos y del sistema linfático:** Poco común; anemia. No conocido: neutropenia severa. **Trastornos del sistema nervioso:** Común: cefalea, mareos, parestesias orales somnolencia. **Trastornos respiratorios, torácico y mediastinales:** Poco común: enfermedad pulmonar intersticial. **Trastornos gastrointestinales:** Muy común: náuseas. Común: diarrea, dolor abdominal, vómitos. Poco común: pancreatitis. **Trastornos generales y condicionados por el sitio de administración:** Muy común: astenia. Común: dolor. **Trastornos del sistema inmune:** Poco Común: reacción anafilactoidea, angioedema. **Trastornos Hepatobiliares:** Muy común: anomalidades en tests de funcionalismo hepático. Aumento de alanina-aminotransferasa (ALT); usualmente se presenta dentro de los 3 meses de comenzar la terapia con Riluzol; usualmente fue de carácter transitorio y

los niveles retomaron por debajo de 2 veces el límite normal alto (LNA) luego de 2 a 6 meses de continuar el tratamiento: Esas elevaciones podrían estar asociadas con ictericia. En pacientes con incrementos de ALT superiores a 5 veces el LNA, el tratamiento fue discontinuado y los niveles retornaron a menos de 2 veces el LNA dentro de los 2 a 4 meses (ver Precauciones y Advertencias). No conocido: hepatitis.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Deterioro Hepático: El Riluzol debe prescribirse con cautela a pacientes con antecedentes de función hepática anormal, o en pacientes con leves elevaciones de transaminasas séricas [ALT SGPT; AST/SGOT superiores en 3 veces el límite normal superior (LNS)]. bilirrubina y/o niveles de gama glutamil transferas a (GGT). Debe evitarse el uso del Riluzol ante el incremento de los niveles basales de varios tests de la función hepática (especialmente bilirrubina elevada) se recomienda que se evalúen las transaminasas séricas, incluyendo los niveles de alaninoaminotransferasa (ALT), antes y durante la terapia con Riluzol. Los niveles de ALT deben evaluarse mensualmente durante los 3 primeros meses del tratamiento; cada 3 meses durante el resto del primer año y periódicamente de allí en más. Los niveles de ALT en suero deben evaluarse con mayor frecuencia en pacientes que desarrollen niveles elevados de ALT. El uso de Riluzol debería suspenderse si los niveles de ALT se incrementan a 5 veces el LNS. No se recomienda la readministración de Riluzol a pacientes en esta situación

Neutropenia: Debe advertirse a los pacientes sobre la necesidad de informar a sus médicos sobre cualquier enfermedad febril. El informe sobre una enfermedad febril debe llevar a los médicos tratables a controlar los recuentos de glóbulos blancos y a suspender el uso del Riluzol en caso de neutropenia (ver, Reacciones Adversas, Efectos Colaterales).

Niños y adolescentes: No han sido estudiadas la seguridad y la eficacia del Riluzol en ningún proceso neurodegenerativo que ocurra en niños o adolescentes.

Pacientes con deterioro de la función renal: No se han realizado estudios con dosis repetidas en este grupo de pacientes.

Enfermedad pulmonar intersticial: Se han reportado casos de enfermedad pulmonar intersticial en pacientes tratados con Riluzol, algunos severos. En caso de desarrollarse síntomas respiratorios como tos seca y/o disnea, realizar radiografía de tórax, y en el caso de hallar signos de enfermedad pulmonar intersticial, el Riluzol deberá ser discontinuado inmediatamente. En la mayoría de los casos los síntomas desaparecieron luego de discontinuar la droga y el tratamiento sintomático.

Embarazo y lactancia: No se debe utilizar el Riluzol en mujeres embarazadas ni en mujeres en periodo de lactancia. En estudios en ratas se detectó que ^{14}C - Riluzol atraviesa la placenta y se excreta en leche.

Se observa que en ratas, Riluzol redujo el porcentaje de embarazos y el número de implantaciones a niveles de exposición al menos dos veces mayores que la exposición sistémica bajo terapia clínica en humanos. No se observaron malformaciones en los estudios sobre reproducción animal. No existe experiencia clínica en mujeres embarazadas y no se tiene conocimiento si Riluzol se excreta por leche materna.

Carcinogénesis: El Riluzol no mostró ningún potencial carcinogénico en ratas o ratones.

Mutagénesis: El Riluzol no mostró evidencia de potencial genotóxico tanto en ensayos in vitro utilizando como modelo metabólico las fracciones S9 de hígado de rata, como en ensayos in vivo en rata y ratón.

El principal metabolito activo del Riluzol, el RPR112512, produjo la inducción de daño cromosómico en una línea celular de linfoma de ratón in vitro, pero no indujo mutaciones genéticas en dichas células. Pero, dado que el RPR112512 fue negativo en otros ensayos in vitro y en un ensayo in vivo (ensayo de micronúcleo en medula ósea de ratón), este efecto clastogénico no se consideró relevante para humanos.

Deterioro de la fertilidad: En un solo estudio de toxicidad se notó la ausencia del cuerpo lúteo con la mayor incidencia en el ovario de las ratas hembras tratadas comparadas con las ratas control. Este hecho aislado no se notó en ningún otro estudio o especie.

Estudios en ratas a dosis de 15 mg/kg/día (dosis superior a la dosis terapéutica) revelaron leves deterioros en la fertilidad y en el rendimiento reproductivo, probablemente debido a la sedación y al letargo.

Conducción de vehículos y utilización de máquinas: Se debe advertir a los pacientes sobre la posibilidad de padecer aturdimiento o vértigo. La conducción de vehículos y la utilización de máquinas se encuentran desaconsejadas en caso de aparición de estos efectos.

INTERACCIONES

No se han realizado estudios clínicos para evaluar las interacciones del Riluzol con otras drogas. Los estudios in vitro, utilizando preparados microsomales de hígado humano sugieren que CYP 1A2 es la principal isoenzima involucrada en el metabolismo oxidativo inicial del Riluzol. Los inhibidores de la CYP 1A2 (por ej.: Cafeína, Diclofenac, Diazepan, Nicergolina, Clomipramina, Imipramina, Fluvoxamina, Fenacetina, Teofilina, Amitriptilina y Quinolonas) podrían potencialmente reducir el nivel de eliminación de Riluzol, mientras que los inductores de la CYP 1A2 (por ej.: humo del cigarrillo, alimentación cocida sobre carbón de leña, Rifampicina y Omeprazol) podrían incrementar el nivel de eliminación del Riluzol.

SOBREDOSIS

En caso de sobredosis el tratamiento debe ser de apoyo y dirigido a aliviar los síntomas. Posibles signos y síntomas: Síntomas psiquiátricos y neurológicos, encefalopatía aguda con estupor, coma y en casos aislados metahemoglobinemia.

Se ha reportado un caso significativo de sobredosis con Riluzol. En un caso de aparente intento de suicidio, un paciente ingirió más de 30 veces la dosis recomendada de 100 mg/día. El paciente desarrollo metahemoglobinemia que disminuyó rápidamente después de la infusión de azul de metileno.

Ante la eventualidad de una sobre dosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez - Tel. (011) 4962-6666/2247

Hospital Dr. Alejandro Posadas - Tel. (011) 4654-6648 / 4658-7777

PRESENTACIÓN

Estuches con 60 comprimidos recubiertos.

CONSERVACIÓN

RILUZOLE, Comprimidos recubiertos debe ser conservado a una temperatura de entre 15°C y 30°C, en su estuche original y al abrigo de la luz y del calor.

ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS DEBEN MANTENERSE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 57136

Everex Argentina S.A. García de Cossio 6160, CABA, Argentina.

Directora Técnica: Silvia A. Manuel Farmacéutica

Elaborado en: 25 de Mayo N° 259, Gualeguay, Entre Ríos.

Rev. 01/2013

Riluzole

Riluzol 50 mg

 **EVEREX**
PHARMACEUTICALS