

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Riluzol Teva 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de riluzol.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos con película, ovalados y biconvexos, con unas dimensiones de 5.2 x 10 mm, de color blanco a blanquecino y con la marca RL 50 en una cara.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Riluzol Teva está indicado para prolongar la vida o el tiempo hasta la instauración de ventilación mecánica en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica (ELA).

Los ensayos clínicos han demostrado que riluzol aumenta el tiempo de supervivencia en pacientes con ELA (ver sección 5.1). La supervivencia se define como pacientes que estaban vivos, sin intubación para ventilación mecánica y sin traqueotomía.

No hay evidencias de que riluzol ejerza un efecto terapéutico en la función motora, función pulmonar, fasciculaciones, fuerza muscular y síntomas motores. Riluzol no ha demostrado eficacia en las fases tardías de ELA.

La seguridad y eficacia de riluzol se ha estudiado únicamente en ELA. Por tanto, no debe utilizarse riluzol en pacientes con otras formas de enfermedad neuronal motora.

#### 4.2 Posología y forma de administración

##### Posología

El tratamiento con Riluzol Teva sólo debe iniciarse por un médico especialista con experiencia en el manejo de enfermedades neuronales motoras.

La dosis diaria recomendada en adultos o ancianos es de 100 mg (50 mg cada 12 horas). No se espera que dosis diarias más altas produzcan un aumento significativo del beneficio terapéutico.

##### **Poblaciones especiales**

Niños: no se recomienda el uso de riluzol en niños, debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia de riluzol en ninguna enfermedad neurodegenerativa en niños o adolescentes.

Pacientes con insuficiencia renal: no se recomienda el uso de riluzol en pacientes con insuficiencia renal, ya que no se han realizado estudios a dosis repetidas en esta población (ver sección 4.4).

Pacientes de edad avanzada: según los datos farmacocinéticos, no hay instrucciones específicas sobre el uso de riluzol en esta población.

Pacientes con insuficiencia hepática: (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Alteración hepática o valores basales de transaminasas 3 veces mayores al límite superior de los valores normales.

Embarazo o lactancia.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Insuficiencia hepática:

Riluzol debe prescribirse con cuidado en pacientes con antecedentes de función hepática anómala, o en pacientes con una ligera elevación de las transaminasas plasmáticas (ALT/SGPT; AST/SGOT hasta el triple del límite superior de los valores normales -LSN-), de los niveles de bilirrubina y/o de gamma-glutamil transferasa (GGT). El aumento en los niveles basales de varias pruebas de la función hepática (en especial, bilirrubina elevada) debe excluir el uso de riluzol (ver sección 4.8).

Antes y durante el tratamiento con riluzol deben medirse los niveles de transaminasas plasmáticas, incluyendo la ALT, debido al riesgo de hepatitis. La ALT debe medirse cada mes durante los 3 primeros meses de tratamiento, cada 3 meses durante el resto del primer año, y a partir de entonces, de forma periódica. Los niveles de ALT deben medirse más frecuentemente en pacientes que desarrollen niveles elevados de ALT.

Si los niveles de ALT aumentan hasta 5 veces los del LSN, debe interrumpirse el tratamiento con riluzol. No hay experiencia sobre el efecto de una reducción de la dosis o del reinicio del tratamiento en pacientes que desarrollaron un aumento de ALT hasta 5 veces el LSN. No puede recomendarse la administración de nuevo de riluzol en pacientes que se encuentren en esta situación.

#### Neutropenia:

Debe advertirse a los pacientes que comuniquen a su médico cualquier enfermedad febril. Las notificaciones de enfermedades febriles deben comunicarse lo antes posible al médico para que éste controle el recuento de glóbulos blancos, y para interrumpir el tratamiento en caso de neutropenia (ver sección 4.8).

#### Enfermedad pulmonar intersticial:

Han sido reportados caso de enfermedad pulmonar intersticial en pacientes tratados con riluzol, algunos de ellos fueron graves (ver sección 4.8). Si aparecen síntomas respiratorios tales como tos seca y/o disnea, se debe realizar radiografía de tórax, y en caso de hallazgos sugestivos de enfermedad pulmonar (ejemplos opacidades pulmonares bilaterales difusas) riluzol debe ser suspendido inmediatamente. En la mayoría de los casos, los síntomas se resolvieron después de discontinuar el medicamento y tratamiento sintomático.

### Insuficiencia renal:

No se han realizado estudios a dosis repetidas en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.2).

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios clínicos para evaluar las interacciones de riluzol con otros medicamentos.

Los estudios *in vitro* utilizando preparaciones microsomales hepáticas de humanos sugieren que la principal isoenzima involucrada en el metabolismo oxidativo inicial de riluzol es CYP 1A2. Los inhibidores de CYP 1A2 (por ejemplo, cafeína, diclofenaco, diazepam, nicergolina, clomipramina, imipramina, fluvoxamina, fenacetina, teofilina, amitriptilina y quinolonas) podrían disminuir potencialmente la velocidad de eliminación de riluzol, mientras que los inductores de CYP 1A2 (por ejemplo, fumar cigarrillos, alimentos preparados a la parrilla con carbón vegetal, rifampicina y omeprazol) podrían aumentar la velocidad de eliminación de riluzol.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

Riluzol está contraindicado (ver sección 4.3) en el embarazo (ver sección 5.3). No hay experiencia clínica con riluzol en mujeres embarazadas.

### Lactancia

Riluzol está contraindicado (ver sección 4.3) en mujeres en periodo de lactancia (ver sección 5.3). Se desconoce si riluzol se excreta en la leche materna humana.

### Fertilidad

Los estudios de fertilidad en ratas revelaron un discreto deterioro de los resultados de la reproducción y de la fertilidad a dosis de 15 mg/kg/día (que es mayor que la dosis terapéutica) probablemente debido a sedación y letargo.

## **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Debe advertirse a los pacientes sobre la posible aparición de mareo o vértigo, y aconsejarles que no conduzcan o utilicen máquinas en caso de aparición de estos síntomas.

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

## **4.8 Reacciones adversas**

En los ensayos clínicos fase III realizados en pacientes con ELA tratados con riluzol, las reacciones adversas notificadas más frecuentemente fueron: astenia, náuseas y pruebas de la función hepática anómalas.

A continuación se enumeran las reacciones adversas, clasificadas por frecuencias, utilizando la siguiente clasificación: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $\leq 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

### Trastornos de la sangre y del sistema linfático

*Poco frecuentes:* anemia

*Frecuencia no conocida:* neutropenia grave (ver sección 4.4)

### Trastornos del sistema inmunológico

*Poco frecuentes:* reacción anafiláctica, angioedema

### Trastornos del sistema nervioso

*Frecuentes:* dolor de cabeza, mareo, parestesia oral y somnolencia

### Trastornos cardíacos

*Frecuentes:* taquicardia

### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

*Poco frecuentes:* enfermedad pulmonar intersticial (ver sección 4.4)

### Trastornos gastrointestinales

*Muy frecuentes:* náuseas

*Frecuentes:* diarrea, dolor abdominal, vómitos

*Poco frecuentes:* pancreatitis

### Trastornos hepáticos

*Muy frecuentes:* pruebas de función hepática anómalas\*. Los aumentos de alanina aminotransferasa normalmente aparecen en los tres meses posteriores al inicio del tratamiento con riluzol; habitualmente fueron transitorios, y los niveles volvieron a situarse por debajo del doble del LSN tras 2-6 meses de tratamiento continuado. Estos aumentos podrían estar asociados a ictericia. En los pacientes de ensayos clínicos (n=20) con aumentos de ALT 5 veces superiores al LSN, se interrumpió el tratamiento, y en la mayoría de los casos, los niveles volvieron a menos del doble del LSN en 2-4 meses (ver sección 4.4).

*Frecuencia no conocida:* hepatitis

### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

*Muy frecuentes:* astenia

*Frecuentes:* dolor

\*los datos del estudio indican que los pacientes asiáticos pueden ser más susceptibles a las anomalías en las pruebas de función hepática - 3,2% (194/5.995) de los pacientes asiáticos, y el 1,8% (100/5.641) de los pacientes caucásicos.

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

## **4.9 Sobredosis**

En casos aislados se han observado síntomas neurológicos y psiquiátricos, encefalopatía tóxica aguda con estupor, coma y metahemoglobinemia.

No se dispone de un antídoto específico ni de información sobre el tratamiento en caso de sobredosificación con riluzol.

En caso de sobredosis, el tratamiento es sintomático y de soporte.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros medicamentos del sistema nervioso.  
Código ATC: N07XX02.

Aunque la patogénesis de ELA no está completamente dilucidada, se ha sugerido que el glutamato (el principal neurotransmisor excitador del sistema nervioso central) interviene en la muerte celular de la enfermedad.

Se ha propuesto que riluzol actúa inhibiendo procesos relacionados con el glutamato. El mecanismo de acción no está claro.

#### Ensayos clínicos

En un ensayo, se aleatorizaron 155 pacientes, tratados con 100 mg/día de riluzol (50 mg dos veces al día) o placebo y se sometieron a un seguimiento de 12 a 21 meses. La supervivencia, definida según se indica en el segundo párrafo de la sección 4.1, se prolongó significativamente en pacientes tratados con riluzol en comparación con los tratados con placebo. La mediana del tiempo de supervivencia fue de 17,7 meses frente a 14,9 meses para riluzol y placebo, respectivamente.

En un ensayo de dosis-respuesta, se aleatorizaron 959 pacientes con ELA a uno de los cuatro grupos de tratamiento siguientes: 50, 100, 200 mg/día o placebo, y se les realizó un seguimiento durante 18 meses. En pacientes tratados con 100 mg/día de riluzol, la supervivencia fue significativamente mayor en comparación con la de los pacientes tratados con placebo. El efecto de 50 mg/día de riluzol no fue estadísticamente significativo en comparación con placebo, y el efecto de 200 mg/día de riluzol fue esencialmente comparable al de la dosis de 100 mg/día. La mediana del tiempo de supervivencia fue de 16,5 meses frente a 13,5 meses, para los grupos de 100 mg/día de riluzol y placebo, respectivamente.

En un ensayo de grupos paralelos, diseñado para valorar la eficacia y seguridad de riluzol en pacientes con un estadio avanzado de la enfermedad, el tiempo de supervivencia y la función motora al administrarse riluzol no difirió significativamente de la del grupo de placebo. En este estudio la mayoría de los pacientes presentaban una capacidad vital inferior al 60%.

En un ensayo doble ciego controlado con placebo, diseñado para valorar la eficacia y seguridad de riluzol en pacientes japoneses, se aleatorizaron 204 pacientes a 100 mg/día de riluzol (50 mg dos veces al día) o a placebo, y se les realizó un seguimiento durante 18 meses. En este estudio, se evaluó la eficacia en cuanto a la incapacidad para caminar solos, pérdida funcional de las extremidades superiores, traqueotomía, necesidad de ventilación artificial, intubación gástrica para alimentarse o muerte. La diferencia entre la supervivencia de pacientes no traqueotomizados tratados con riluzol y el grupo de placebo, no fue estadísticamente significativa. Sin embargo, la potencia de este estudio para detectar diferencias entre los grupos de tratamiento fue baja. El meta-análisis que incluyó este estudio y los descritos anteriormente, mostraron un efecto menos marcado de riluzol sobre la supervivencia, al compararlo con placebo, aunque las diferencias se mantuvieron estadísticamente significativas.

### 5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se ha evaluado la farmacocinética de riluzol en voluntarios varones sanos tras la administración de una dosis única oral de 25 a 300 mg de riluzol y tras la administración de dosis múltiples orales de 25 a 100 mg BID. Los niveles plasmáticos aumentan de forma lineal con la dosis y el perfil farmacocinético no es dependiente de la dosis. Tras la administración de dosis múltiples (10 días de tratamiento con 50 mg de

riluzol BID), el riluzol inalterado se acumula en plasma duplicándose, y alcanzándose el estado estacionario en menos de 5 días.

### Absorción

Riluzol se absorbe rápidamente tras su administración oral, alcanzándose concentraciones plasmáticas máximas a los 60-90 minutos ( $C_{max} = 173 + 72$  (ds) ng/ml). Aproximadamente, se absorbe el 90% de la dosis y la biodisponibilidad absoluta es de  $60 + 18\%$ .

La velocidad y cantidad de la absorción disminuye cuando se administra riluzol con alimentos ricos en grasa (disminución de la  $C_{max}$  del 44%, disminución del AUC del 17%).

### Distribución

Riluzol se distribuye ampliamente por el organismo, y se ha demostrado que atraviesa la barrera hematoencefálica. El volumen de distribución de riluzol es de, aproximadamente,  $245 + 69$  l ( $3,4$  l/kg). La unión de riluzol a proteínas plasmáticas es del 97% aproximadamente, uniéndose principalmente a la albúmina plasmática y a lipoproteínas.

### Biotransformación

El riluzol inalterado es el principal componente en plasma y es ampliamente metabolizado por el citocromo P450, con posterior glucuronidación. Los estudios *in vitro* realizados con preparaciones de hígado humano demostraron que la principal isoenzima involucrada en el metabolismo de riluzol es el citocromo P450 1A2.

Los metabolitos identificados en la orina son tres derivados fenólicos, un derivado ureico y riluzol inalterado.

La principal vía metabólica de riluzol es la oxidación mediante el citocromo P450 1A2, dando lugar a Nhidroxi-riluzol (RPR112512), el principal metabolito activo de riluzol. Este metabolito es rápidamente glucuroconjugado a O- y N-glucurónidos.

### Eliminación

La semivida de eliminación varía entre 9 y 15 horas. Riluzol se elimina principalmente por la orina.

La excreción urinaria global supone alrededor del 90% de la dosis. Los glucurónidos suponen más del 85% de los metabolitos en la orina. Sólo el 2% de la dosis de riluzol se recuperó inalterado en la orina.

### Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal: no hay diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos entre pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina entre  $10$  y  $50$  ml.min<sup>-1</sup>) y voluntarios sanos, tras la administración de una dosis única de  $50$  mg de riluzol.

Pacientes de edad avanzada: los parámetros farmacocinéticos de riluzol tras la administración de dosis múltiples ( $4,5$  días de tratamiento con  $50$  mg de riluzol BID) no están afectados en pacientes ancianos ( $> 70$  años).

Pacientes con insuficiencia hepática: el AUC de riluzol tras la administración de una dosis oral única de  $50$  mg de riluzol aumenta unas  $1,7$  veces en pacientes con insuficiencia hepática crónica leve, y alrededor del triple en pacientes con insuficiencia crónica moderada.

Raza: un estudio clínico realizado para evaluar la farmacocinética de riluzol y de su metabolito Nhidroxi-riluzol tras la administración oral repetida dos veces al día durante  $8$  días, a  $16$  varones adultos sanos japoneses y a  $16$  varones adultos sanos caucásicos, demostró una menor exposición a riluzol en el

grupo de japoneses (C<sub>max</sub> 0,85 [90% IC 0,68-1,08] y AUC inferior a 0,88 [90% IC 0,69-1,13], y una exposición similar al metabolito. Se desconoce el significado clínico de estos resultados.

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Riluzol no demostró ningún potencial carcinogénico ni en ratas ni en ratones.

Los ensayos estándar de genotoxicidad realizados con riluzol fueron negativos. Los ensayos realizados con el principal metabolito activo de riluzol dieron resultados positivos en dos test *in vitro*. Los ensayos intensivos en otras siete pruebas estándar *in vivo* e *in vitro*, no demostraron ningún potencial genotóxico del metabolito. En base a estos datos, y teniendo en cuenta los resultados negativos de los estudios de carcinogénesis de riluzol en rata y ratón, el efecto genotóxico de este metabolito no se considera relevante para los humanos.

En estudios de toxicidad subaguda y crónica en ratas y monos se observaron inconsistencias en las disminuciones en los parámetros de los eritrocitos y/o en las alteraciones de los parámetros hepáticos. En perros, se observó anemia hemolítica.

En un único estudio de toxicidad, se observó una mayor incidencia de ausencia de cuerpo lúteo en ovario de ratas hembra tratadas con riluzol frente a las ratas hembra control. Este hallazgo aislado no se observó ni en otro estudio ni en otras especies.

Todos estos hallazgos se observaron a dosis que fueron 2-10 veces superiores a las dosis de 100 mg/día en humanos.

Los estudios de fertilidad en ratas revelaron un ligero deterioro del desarrollo de la reproducción y de la fertilidad a dosis de 15 mg/kg/día (que es superior a la dosis terapéutica), probablemente debido a la sedación y letargia.

En ratas preñadas, se ha detectado el paso de <sup>14</sup>C-riluzol al feto a través de la placenta. En ratas, riluzol redujo la tasa de embarazos y el número de implantaciones a unos niveles de exposición de al menos el doble de la exposición sistémica de los humanos en tratamiento clínico. No se observaron malformaciones en los estudios de reproducción animal.

No se detectó <sup>14</sup>C-riluzol en la leche de ratas lactantes.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

#### Núcleo del comprimido:

Hidrogenofosfato de calcio, anhidro

Almidón de maíz pregelatinizado

Croscarmelosa de sodio

Sílice coloidal anhidra

Estearato de magnesio

#### Recubrimiento del comprimido OPADRY AMB blanco 03F28689:

Hipromelosa

Macrogol 6000

Dióxido de titanio (E 171)

## **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3 Periodo de validez**

3 años.

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Blísteres (aluminio/aluminio): Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Blísteres (aluminio/PVC): Mantener el blíster en el embalaje exterior para protegerlo de la luz. Este medicamento no requiere condiciones de temperatura especiales de conservación.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blísteres (aluminio/aluminio) o blísteres (aluminio/PVC).

Tamaño de los envases: 50x1, **56, 60 y 90** comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Teva Pharma, S.L.U

C/ Anabel Segura 11, Edificio Albatros B 1ª planta

28108 Alcobendas. Madrid (España)

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Septiembre de 2012

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Julio 2015