FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Riluzol SUN 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

Comprimidos recubiertos con película

Los comprimidos son de color blanco a blanquecino, con forma redonda, biconvexos, que llevan grabada la inscripción "538" en una de las caras y lisos por la otra cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

Los ensayos clínicos han demostrado que Riluzol SUN aumenta la 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 SUN ejerza un efecto terapéutico sobre la función motora, función pulmonar, fasciculaciones, fuerza muscular y síntomas motores. En las últimas etapas de ELA no se ha demostrado que Riluzol SUN sea efectivo.

La seguridad y eficacia de Riluzol SUN se ha estudiado únicamente en ELA. Por lo tanto, Riluzol SUN no debe utilizarse en pacientes con otras enfermedades de las neuronas motoras.

4.2. Posología y forma de administración

El tratamiento con Riluzol SUN debe ser iniciado por un médico especialista con experiencia en el campo de enfermedades de la neurona motora.

Posología

La dosis diaria recomendada para adultos o ancianos es de 100 mg (50 mg cada 12 horas).

No debe esperarse que dosis diarias más altas produzcan un aumento significativo del beneficio terapéutico.

Poblaciones especiales

Población pediátrica:
No se recomienda el uso de Riluzol SUN en niños debido a la ausencia de datos sobre la seguridad y eficacia del riluzol en ninguna enfermedad neurodegenerativa aparecida en niños o adolescentes.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Pacientes con alteración de la función renal:
No se recomienda el uso de Riluzol SUN en pacientes con alteración de la función renal ya que no se han realizado estudios a dosis repetidas en esta población (ver sección 4.4).

Ancianos:
En base a los datos farmacocinéticos, no hay instrucciones especiales para el uso de Riluzol SUN en esta población.

Pacientes con alteración de la función hepática:
Ver sección 4.3, sección 4.4 y sección 5.2.
Forma de administración
Vía oral

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Alteración hepática o valores basales de transaminasas mayores a 3 veces el límite superior del rango normal.
- Pacientes que estén embarazadas o en periodo de lactancia.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Alteración hepática
El riluzol debe prescribirse con precaución en pacientes con antecedentes de función hepática anormal o pacientes con ligeras elevaciones de las transaminasas séricas (ALT/SGPT; AST/SGOT hasta 3 veces el límite superior del rango normal (LSN)), bilirrubina, y/o gamma-glutamil transferasa (GGT). Las elevaciones basales de varias pruebas de función hepática (especialmente la bilirrubina elevada) debe excluir el uso del riluzol (ver sección 4.8).

Debido al riesgo de hepatitis, se deberían determinar las transaminasas séricas, incluyendo ALT, antes y durante el tratamiento con riluzol. Los valores de ALT se determinarán cada mes, durante los 3 primeros meses del tratamiento, cada 3 meses durante el resto del primer año, y posteriormente de forma periódica. En pacientes que desarrollen niveles elevados de ALT, las determinaciones se realizarán con mayor frecuencia.

Si los niveles de ALT aumentan hasta 5 veces el límite superior del rango normal, el tratamiento con riluzol debe ser interrumpido. No se tienen datos del efecto de una reducción de dosis o de un reinicio del tratamiento en pacientes que han desarrollado un aumento de los valores de ALT de hasta 5 veces el límite superior del rango normal. Por ello, en esta situación no se recomienda una nueva administración de riluzol.

Neutropenia
Debe advertirse a los pacientes que comuniquen a su médico cualquier enfermedad febril. En ese caso el médico controlará el recuento de las células blancas sanguíneas para interrumpir el tratamiento en caso de neutropenia (ver sección 4.8).

Enfermedad pulmonar intersticial
Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial en pacientes tratados con riluzol, algunos de ellos fueron graves (ver sección 4.8). Si se desarrollan síntomas respiratorios como la tos seca y/o disnea, se debe realizar una radiografía de tórax, y en caso de que los resultados indiquen enfermedad pulmonar

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

intersticial (por ejemplo opacidades bilaterales difusas pulmonares), se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con riluzol. En la mayoría de los casos notificados, los síntomas desaparecen tras la interrupción del medicamento y el tratamiento sintomático.

Función renal alterada
No se han llevado a cabo estudios a dosis repetidas en pacientes con alteración de la función renal (ver sección 4.2).

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por compromido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se ha realizado ningún estudio clínico para evaluar las interacciones del riluzol con otros medicamentos.

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
Riluzol SUN está contraindicado en el embarazo (ver secciones 4.3 y 5.3). No hay estudios clínicos con riluzol en mujeres embarazadas.

Lactancia
Riluzol SUN está contraindicado en mujeres que estén amamantando (ver secciónes 4.3 y 5.3.).

No se sabe si el riluzol se excreta en la leche 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 mareos o vértigos, y si estos síntomas apareciesen se les debe aconsejar que no conduzcan ni manejen máquinas.

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

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En los ensayos clínicos fase III llevados a cabo en pacientes con ELA tratados con riluzol, las reacciones adversas más frecuentemente comunicadas fueron: astenia, náuseas y pruebas anormales de la función hepática.

Tabla resumen de reacciones adversasLas reacciones adversas clasificadas por frecuencias se relacionan a continuación, utilizando la siguiente convención:
muy frecuentes (≥1/10)
frecuentes (≥1/100 a <1/10)
poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)
raras (≥1/10.000 a <1/1.000)
muy raras (<1/10.000)
frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

	Muy frecuentes	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**	**No conocida**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Anemia	Neutropenia grave (ver sección 4.4)
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción anafilactoide, angioedema	
Trastornos del sistema nervioso		Dolor de cabeza, mareos, parestesia oral y somnolencia		
Trastornos cardíacos		Taquicardia		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Enfermedad pulmonar intersticial (ver sección 4.4)	
Trastornos gastrointestinales	Nauseas	Diarrea, dolor abdominal, vómitos	Pancreatitis	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				Erupción cutánea
Trastornos hepatobiliares	Pruebas de la función hepática anormales			Hepatitis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Astenia	Dolor		

Description de las reacciones adversas seleccionadas

Trastornos hepatobiliares

. Los aumentos de ALT aparecieron habitualmente en el curso de los tres meses después del comienzo del tratamiento con riluzol; fueron habitualmente transitorios y los niveles

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

volvieron a situarse por debajo de 2 veces el LSN tras 2 a 6 meses de tratamiento continuado. Estos aumentos podrían estar asociados con ictericia. En pacientes de ensayos clínicos (n = 20) con aumentos de ALT por encima de 5 veces el LSN, se interrumpió el tratamiento y, en la mayoría de los casos, los niveles volvieron a menos de 2 veces el LSN en un periodo de tiempo de 2 a 4 meses (ver sección 4.4)

* Los datos de los estudios indican que los pacientes asiáticos pueden ser más susceptibles de presentar anomalías en las pruebas de la función hepática – 3,2% (194/5995) de los pacientes asiáticos y 1,8% (100/5641) de los pacientes caucásicos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:
Es importante notificar 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.

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros fármacos que actúan sobre el sistema nervioso; código ATC: N07XX02

Mecanismo de acción

Aunque la patogénesis de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) no está completamente dilucidada, se ha sugerido que el glutamato (el neurotransmisor excitador fundamental del sistema nervioso central) juega un papel en la muerte celular de la enfermedad.

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

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

En un ensayo dosis-respuesta, se eligieron al azar 959 pacientes con ELA para recibir uno de los cuatro tratamientos: riluzol 50, 100, 200 mg/día, o placebo y se sometieron a un seguimiento de 18 meses. La supervivencia fue significativamente más elevada, en comparación con los pacientes que recibieron placebo, en los pacientes tratados con riluzol 100 mg/día. El efecto del riluzol 50 mg/día no fue estadísticamente significativo comparado con placebo y el efecto de 200 mg/día fue esencialmente comparable al de 100 mg/día. La mediana del tiempo de supervivencia alcanzó 16,5 meses para el grupo de riluzol 100 mg/día frente a 13,5 meses para el grupo placebo respectivamente.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

En un ensayo de doble-ciego con controles placebo diseñado para evaluar la eficacia y la seguridad de riluzol en pacientes japoneses, se eligieron al azar 204 pacientes para recibir riluzol 100 mg/día (50 mg dos veces diarias) o placebo, realizándose un seguimiento durante 18 meses. En este estudio se valoró la eficacia sobre la incapacidad para caminar solo, 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 placebo, no fue estadísticamente significativa. Sin embargo, la potencia de dicho estudio para detectar diferencias entre ambos grupos de tratamiento fue baja. El meta-análisis que incluye este estudio y los descritos previamente, muestran un efecto menos marcado del riluzol sobre la supervivencia, al compararlo con el placebo, aunque las diferencias se mantuvieron estadísticamente significativas.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Se ha evaluado la farmacocinética del riluzol en voluntarios varones sanos después de una administración oral única de 25 a 300 mg y tras una administración oral de dosis múltiples de 25 a 100 mg dos veces al día. Los niveles plasmáticos aumentan de forma lineal con la dosis. El perfil farmacocinético es dosis-independiente.

Con la administración de dosis múltiples (10 días de tratamiento a 50 mg dos veces al día de riluzol), el riluzol inalterado se acumula en plasma duplicándose y alcanzándose el estado estacionario en menos de 5 días.

Absorción
El riluzol se absorbe rápidamente tras la administración oral con concentraciones plasmáticas máximas que aparecen entre los 60 y 90 minutos (C_{max} = 173 ± 72 (SD) ng/ml). Se absorbe alrededor del 90% de la dosis. La biodisponibilidad absoluta del riluzol es del 60% ± 18%.

La velocidad y cantidad de la absorción se reduce cuando el riluzol se administra con comidas muy grasas (descenso de C_{max} del 44%, descenso de AUC del 17%).

Distribución
El riluzol se distribuye ampliamente por el organismo y se ha demostrado que atraviesa la barrera hematoencefálica. El volumen de distribución del riluzol es de 245 ± 69 l (3,4 l/kg). La unión del riluzol a proteínas plasmáticas es de un 97%, aproximadamente. El riluzol se une principalmente a la albúmina sérica y a las lipoproteínas.

Biotransformación
El riluzol inalterado es el componente principal en el plasma y se metaboliza ampliamente por el citocromo P450 y subsiguiente glucuronidación. Estudios *in vitro* con preparaciones de hígado humano demuestran que el citocromo P450 1A2 es la principal isoenzima implicada en el metabolismo del riluzol. En la orina se han identificado riluzol inalterado y los siguientes metabolitos: tres derivados fenólicos y un derivado ureido.

La principal vía metabólica del riluzol es oxidación inicial por el citocromo P450 1A2 dando lugar a N-hidroxi-riluzol (RPR112512), principal metabolito activo del riluzol. Este metabolito es rápidamente glucuronoconjugado a O- y N- glucuronidos.

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Poblaciones especiales

Pacientes con alteración de la función renal

No hay diferencia significativa en los parámetros farmacocinéticos entre pacientes con insuficiencia renal moderada o crónica grave (aclaramiento renal entre 10 y 50 ml.min^{-1}) y voluntarios sanos tras una sola dosis de 50 mg de riluzol.

Ancianos

Los parámetros farmacocinéticos de riluzol tras la administración de dosis múltiples (4,5 días de tratamiento con 50 mg de riluzol dos veces al día) no se ven alterados en los ancianos (> 70 años).

Pacientes con alteración de la función hepática

El área bajo la curva de riluzol tras una sola dosis de 50 mg aumenta en unas 1,7 veces en pacientes con insuficiencia hepática crónica leve y en unas 3 veces en pacientes con insuficiencia hepática crónica moderada.

Raza

Se ha realizado un ensayo clínico para evaluar la farmacocinética de riluzol y su metabolito N-hidroxiriluzol tras la administración oral repetida dos veces al día durante 8 días en 16 varones adultos sanos japoneses y 16 varones adultos sanos caucásicos. Este ensayo clínico mostró que el grupo de pacientes japoneses presentaba una exposición menor a riluzol (C_{max} 0,85 [90% IC 0,68 – 1,08] y $ABC_{inf.}$ 0,88 [90% IC 0,69 – 1,13] y una exposición similar al metabolito. Se desconoce la significancia clínica de estos resultados.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

El riluzol no ha mostrado potencial carcinogenético en ratas ni en ratones.

Los tests estándar de genotoxicidad realizados con riluzol fueron negativos. Los tests del principal metabolito de riluzol dieron resultados positivos en dos ensayos *in vitro*. Comprobaciones intensivas en otros siete ensayos estándar *in vivo* e *in vitro*, no mostraron ningún potencial genotóxico del metabolito. En base a estos datos, y teniendo en consideración los estudios negativos de carcinogénesis de riluzol en ratón y rata, el efecto genotóxico del metabolito no se considera de relevancia en humanos.

En estudios de toxicidad subaguda y crónica en rata y mono se reflejaron reducciones en los parámetros de la serie sanguínea roja y/o alteraciones en los parámetros hepáticos. En perros se observó anemia hemolítica.

En un único estudio de toxicidad se observó una mayor incidencia de ausencia del cuerpo lúteo en el ovario de ratas tratadas frente a ratas control. Este hecho aislado no se repitió en ninguna otra especie o estudio.

Todos estos hallazgos se encontraron a dosis de 2 a 10 veces superiores a la dosis en humanos de 100 mg/día.

En ratas embarazadas, se ha detectado la transferencia del riluzol-C^{14} al feto a través de la placenta. En ratas, el riluzol descendió 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 sometidos a tratamiento. No se observaron malformaciones en los estudios reproductivos en animales.

En ratas en periodo de lactancia, se detectó la presencia de riluzol-C^{14} en la leche.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo:
Hidrógeno fosfato cálcico anhidro (E341)
Celulosa microcristalina (E460)
Povidona (K-30) (E1201)
Croscarmelosa sódica (E468)
Sílice coloidal anhidra (E551)
Talco
Estearato magnésico (E572)

Recubrimiento:
Opadry blanco 03B68903 formado por:
Hipromelosa 6 CP
Dióxido de titanio (E171)
Talco
Macrogol 400

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos se acondicionan en blíster de PVC /aluminio.

Cada envase contiene 56 o 98 comprimidos (4 o 7 blíster de 14 comprimidos cada uno, en blíster no perforado) o 56 x 1 o 98 x 1 comprimidos en blíster unidosis perforado (4 o 7 blísteres de 14 comprimidos cada uno).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

75015

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Fecha de la primera autorización: 24 de noviembre de 2011
Fecha de la revalidación: 08 de febrero de 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2023

MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios