

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Riluzol PMCS 50 mg comprimido recubierto 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 redondos, biconvexos, de color casi blanco y 8 mm de diámetro

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Riluzol PMCS 50 mg comprimido recubierto con película EFG está indicado para prolongar la vida o el tiempo transcurrido hasta la ventilación mecánica en los pacientes con esclerosis lateral amiotrófica (ELA).

Los ensayos clínicos han demostrado que el riluzol prolonga la supervivencia en los pacientes con ELA (ver sección 5.1). La supervivencia se definió como los pacientes que permanecían vivos, sin intubación para ventilación mecánica y sin traqueostomía. No hay datos indicativos de que el riluzol ejerza un efecto terapéutico sobre la función motora, la función pulmonar, las fasciculaciones, la fuerza muscular ni los síntomas motores. El riluzol no ha mostrado ser eficaz en los estadios tardíos de la ELA.

La seguridad y la eficacia del riluzol se han estudiado solamente en la ELA. Por lo tanto, no debe usarse en pacientes con ninguna otra forma de enfermedad de neurona motora.

4.2. Posología y forma de administración

La terapia con riluzol deben iniciarla siempre médicos especialistas con experiencia en el tratamiento de las enfermedades de neurona motora.

Posología

La dosis diaria recomendada en adultos y personas de edad avanzada es de 100 mg (50 mg cada 12 horas). No puede esperarse un beneficio significativamente mayor de dosis diarias más altas.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se recomienda el uso de riluzol en población pediátrica debido a la falta de datos sobre su seguridad y eficacia en las enfermedades neurodegenerativas que aparecen en la población pediátrica.

Insuficiencia renal

No se recomienda el uso de riluzol en los pacientes con deterioro de la función renal, ya que no se han realizado estudios con dosis repetidas en esta población (ver sección 4.4).

Pacientes de edad avanzada

De acuerdo con los datos farmacocinéticos, no hay instrucciones especiales para el uso de riluzol en esta población.

Insuficiencia hepática

Ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Enfermedad hepática o transaminasas basales más de 3 veces por encima del límite superior de la normalidad.

Pacientes embarazadas o en fase de lactancia.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Alteración hepática

El riluzol debe prescribirse con cautela en los pacientes con antecedentes de función hepática anómala o con concentraciones séricas ligeramente elevadas de transaminasas (ALT/SGPT, AST/SGOT hasta 3 veces por encima del límite superior de la normalidad [LSN]), bilirrubina y/o gammaglutamil transferasa (GGT). Las elevaciones basales de varias pruebas de función hepática (especialmente bilirrubina elevada) deben excluir el uso de riluzol (ver sección 4.8).

Debido al riesgo de hepatitis, es necesario determinar las transaminasas séricas, incluida la ALT, antes de y durante la terapia con riluzol. La ALT debe medirse mensualmente durante los 3 primeros meses de tratamiento, cada 3 meses durante el resto del primer año y periódicamente a partir de entonces. Las concentraciones de ALT deben medirse con mayor frecuencia en los pacientes que desarrollen niveles elevados de dicha enzima.

El tratamiento con riluzol debe suspenderse si las concentraciones de ALT aumentan hasta 5 veces por encima del LSN. No hay experiencia con la reducción de la dosis ni la reintroducción del fármaco en los pacientes que han desarrollado un aumento de la ALT de tal magnitud. No se puede recomendar la readministración de riluzol en los pacientes que se encuentran en esta situación.

Neutropenia

Debe advertirse a los pacientes que notifiquen cualquier enfermedad febril a sus médicos. La notificación de una enfermedad febril debería llevar a los médicos a comprobar los recuentos de leucocitos y a suspender el riluzol en caso de neutropenia (ver sección 4.8).

Enfermedad pulmonar intersticial

Se han comunicado casos de enfermedad pulmonar intersticial en pacientes tratados con riluzol, algunos de ellos graves (ver sección 4.8). Si aparecen síntomas respiratorios como tos seca y/o disnea, debe realizarse una radiografía de tórax y, en caso de hallazgos indicativos de enfermedad pulmonar intersticial (p. ej., opacidades pulmonares difusas bilaterales), el tratamiento con riluzol debe suspenderse de inmediato. En la mayoría de los casos comunicados, los síntomas desaparecieron tras la suspensión del fármaco y la administración de tratamiento sintomático.

Deterioro de la función renal

No se han realizado estudios con dosis repetidas en pacientes con deterioro de la función renal (ver sección 4.2).

Riluzol PMCS contiene sodio

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Los estudios *in vitro* con preparaciones de microsomas hepáticos humanos indican que CYP 1A2 es la principal isoenzima implicada en el metabolismo oxidativo inicial del riluzol. Los inhibidores de CYP 1A2 (p. ej., cafeína, diclofenaco, diazepam, nicergolina, clomipramina, imipramina, fluvoxamina, fenacetina, teofilina, amitriptilina y quinolonas) podrían disminuir la tasa de eliminación del riluzol, mientras que los inductores de CYP 1A2 (p. ej., humo de cigarrillo, alimentos asados con carbón, rifampicina y omeprazol) podrían aumentarla.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

El riluzol está contraindicado en el embarazo (ver secciones 4.3 y 5.3). No hay experiencia clínica con riluzol en mujeres embarazadas.

Lactancia

El riluzol está contraindicado en las mujeres en fase de lactancia (ver secciones 4.3 y 5.3). Se desconoce si el riluzol se excreta en la leche materna.

Fertilidad

Los estudios de fertilidad en ratas revelaron un ligero deterioro del rendimiento reproductivo y de la fertilidad con dosis de 15 mg/kg/día (que es más alta que la dosis terapéutica), probablemente debido a la sedación y el letargo.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Debe advertirse a los pacientes sobre la posibilidad de sufrir mareo o vértigo y aconsejarles que no conduzcan ni manejen maquinaria si aparecen estos síntomas.

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

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

Lista de reacciones adversas

A continuación se indican los efectos secundarios clasificados de acuerdo con su frecuencia, utilizando las siguientes definiciones: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$); muy raros ($<1/10.000$), 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 anafilactoide, angioedema.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: cefalea, mareo, parestesias orales 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 hepatobiliares

Muy frecuentes: pruebas de función hepática anómalas*. Las elevaciones de la alanina aminotransferasa aparecieron habitualmente en un plazo de 3 meses tras el inicio de la terapia con riluzol; fueron generalmente transitorias y las concentraciones volvieron a niveles por debajo de 2 veces el LSN al cabo de 2 a 6 meses, mientras continuaba el tratamiento. Estas elevaciones podían asociarse con ictericia. En los pacientes (n=20) de los estudios clínicos con elevaciones de la ALT hasta más de 5 veces el LSN se suspendió el tratamiento y las concentraciones volvieron a menos de 2 veces el LSN al cabo de 2 a 4 meses en la mayoría de los casos (ver sección 4.4).

Frecuencia no conocida: hepatitis.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: astenia.

Frecuentes: dolor.

* Los datos de los estudios indican que los pacientes asiáticos pueden tener una mayor predisposición a presentar anomalías de las pruebas de función hepática: el 3,2% (194/5995) de los pacientes asiáticos frente al 1,8% (100/5641) de los 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: www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros fármacos para el sistema nervioso, código ATC: N07XX02.

Mecanismo de acción

Aunque no se ha esclarecido completamente la patogenia de la ELA, se cree que en esta enfermedad el glutamato (el principal neurotransmisor excitatorio del sistema nervioso central) desempeña un papel en la muerte celular.

Se ha propuesto que el riluzol actúa inhibiendo los procesos del glutamato. El modo de acción no está claro.

Eficacia clínica y seguridad

En un ensayo se aleatorizó a 155 pacientes a riluzol 100 mg/día (50 mg dos veces al día) o a placebo y se les siguió durante 12 a 21 meses. La supervivencia, tal como se define en el segundo párrafo de la sección 4.1, se prolongó significativamente en los pacientes tratados con riluzol en comparación con los que recibieron el placebo. La mediana del tiempo de supervivencia fue de 17,7 meses frente a 14,9 meses para el riluzol y el placebo, respectivamente.

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

En un estudio de grupos paralelos diseñado para evaluar la eficacia y la seguridad del riluzol en los pacientes en estadios tardíos de la enfermedad, no hubo diferencias significativas en el tiempo de supervivencia y la función motora entre el riluzol y el placebo. En este estudio, la mayoría de los pacientes tenían una capacidad vital menor del 60%.

En un ensayo a doble ciego controlado con placebo diseñado para evaluar la eficacia y la seguridad del riluzol en pacientes japoneses, se aleatorizó a 204 pacientes a riluzol 100 mg/día (50 mg dos veces al día) o a placebo y se les siguió durante 18 meses. En este estudio, la eficacia se evaluó conforme a la incapacidad para caminar solo, la pérdida de la función de los miembros superiores, la traqueostomía, la necesidad de ventilación artificial, la alimentación por sonda gástrica o la muerte. La supervivencia sin traqueostomía en los pacientes tratados con riluzol no difirió significativamente de la de los que recibieron el placebo. No obstante, la potencia de este estudio para detectar diferencias entre los grupos de tratamiento era baja. Un metaanálisis en el que se incluyó este estudio y los descritos con anterioridad mostró un efecto menos llamativo sobre la supervivencia para el riluzol en comparación con el placebo, aunque las diferencias siguieron siendo estadísticamente significativas.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética del riluzol se ha evaluado en varones voluntarios sanos tras la administración por vía oral de una dosis única de 25 a 300 mg y tras la administración por vía oral de múltiples dosis de 25 a 100 mg dos veces al día. Las concentraciones plasmáticas aumentan linealmente con la dosis y el perfil farmacocinético es independiente de la dosis. Con la administración de dosis múltiples (tratamiento de 10 días con 50 mg de riluzol dos veces al día), el fármaco sin metabolizar se acumula en el plasma hasta multiplicarse a alrededor del doble y el estado estable se alcanza en menos de 5 días.

Absorción

El riluzol se absorbe rápidamente tras la administración oral y alcanza sus concentraciones plasmáticas máximas en un plazo de 60 a 90 minutos ($C_{m\acute{a}x} = 173 \pm 72$ (de) ng/ml). Se absorbe alrededor del 90% de la dosis y la biodisponibilidad absoluta es del $60 \pm 18\%$.

La tasa y el grado de absorción se reducen cuando el fármaco se administra con comidas de alto contenido graso (disminución de la $C_{m\acute{a}x}$ del 44%, disminución del AUC del 17%).

Distribución

El riluzol se distribuye ampliamente por todo el organismo y se ha constatado que atraviesa la barrera hematoencefálica. Su volumen de distribución de unos 245 ± 69 l (3,4 l/kg). El riluzol se une a las proteínas en aproximadamente un 97%, principalmente a la albúmina sérica y a las lipoproteínas.

Biotransformación

El riluzol sin metabolizar es el principal componente en el plasma y sufre un extenso metabolismo por parte del citocromo P450, seguido de una glucuronidación. Los estudios *in vitro* con preparaciones hepáticas humanas demostraron que citocromo P450 1A2 es la principal isoenzima implicada en el metabolismo del riluzol. Los metabolitos identificados en la orina son tres derivados fenólicos, un derivado ureido y riluzol sin metabolizar.

La principal ruta metabólica del riluzol es la oxidación inicial por la enzima citocromo P450 1A2, que genera N-hidroxi-riluzol (RPR112512), el metabolito activo más importante del riluzol. Este metabolito sufre rápidamente una glucuronoconjugación a O- y N-glucurónidos.

Eliminación

La semivida de eliminación oscila entre 9 y 15 horas. El riluzol se elimina principalmente por la orina. La excreción urinaria global corresponde a aproximadamente el 90% de la dosis. Los glucurónidos representan más del 85% de los metabolitos urinarios. Sólo el 2% de una dosis de riluzol se recuperó sin metabolizar en la orina.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No hay diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos entre los pacientes con insuficiencia renal crónica moderada o grave (depuración de creatinina entre 10 y 50 ml.min⁻¹) y los voluntarios sanos tras una única dosis oral de 50 mg de riluzol.

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia hepática

El AUC del riluzol tras una única dosis oral de 50 mg se multiplica por aproximadamente 1,7 en los pacientes con insuficiencia hepática crónica leve y por alrededor de 3 en los pacientes con insuficiencia hepática crónica moderada.

Raza

Un estudio clínico realizado para evaluar la farmacocinética del riluzol y su metabolito el N-hidroxi-riluzol tras la administración oral repetida dos veces al día durante 8 días en 16 varones japoneses sanos y 16 varones caucásicos adultos mostró una menor exposición al riluzol en el grupo de los japoneses (C_{max} 0,85 [IC del 90%: 0,68-1,08] y AUC_{inf} 0,88 [IC del 90%: 0,69-1,13]) y una similar exposición al metabolito. La significación clínica de estos resultados es desconocida.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

El riluzol no mostró potencial carcinogénico alguno en ratas y ratones.

Las pruebas estándar de genotoxicidad realizadas con riluzol fueron negativas. Los análisis del metabolito activo más importante del riluzol dieron resultados positivos en dos pruebas *in vitro*. Análisis minuciosos en otros siete ensayos estándar *in vitro* o *in vivo* no mostraron potencial genotóxico alguno del metabolito. De acuerdo con estos datos y teniendo en cuenta los estudios negativos sobre carcinogénesis del riluzol en la rata y el ratón, el efecto genotóxico de este metabolito no se considera relevante en humanos.

En estudios de toxicidad subagudos y crónicos con ratas y monos se observaron, de forma desigual, reducciones en los parámetros eritrocitarios y/o alteraciones en los parámetros hepáticos. En los perros se observó anemia hemolítica. En un estudio de toxicidad con dosis única, se observó una mayor incidencia de ausencia de cuerpos lúteos en el ovario de las hembras de rata tratadas que en las hembras del grupo control. Este hallazgo aislado no se observó en ningún otro estudio ni especie.

Todos estos hallazgos se observaron con dosis 2 a 10 veces mayores que la dosis humana de 100 mg/día.

En la rata gestante, se ha detectado transferencia de ¹⁴C- riluzol al feto a través de la placenta. En las ratas, el riluzol redujo la tasa de embarazo y el número de implantaciones en niveles de exposición al menos dos veces superiores a la exposición sistémica en humanos tratados con la terapia clínica. No se observaron malformaciones en los estudios de reproducción con animales.

Se detectó ¹⁴C- riluzol en la leche de ratas en fase de lactancia.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Hidrogenofosfato de calcio anhidro
Celulosa microcristalina granulada
Croscarmelosa sódica
Sílice coloidal anhidro
Estearato de magnesio

Recubrimiento con película:

Hipromelosa
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 400

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

5 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

OPA / Al / PVC y en el blister de Al, envase.

Tamaños de envase: 10, 30, 50, 56, 60, 90 y 100 comprimidos recubiertos con película.

(1×10, 3×10, 5×10, 4×14 u 8×7, 6×10, 9×10 y 10×10 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

PRO.MED.CS Praha a.s.

Telčská 377/1, Michle, Praha 4, 140 00, República Checa

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Fecha de la primera autorización: Diciembre 2012

Fecha de la renovación de la autorización: Febrero 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

10/2020