

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Emylif 50 mg película bucodispersable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada película bucodispersable contiene 50 mg de riluzol.

Excipiente(s) con efecto conocido:

Este medicamento contiene 2 mg de fructosa en cada película bucodispersable.

Este medicamento contiene también amarillo anaranjado S (E110).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Película bucodispersable.

Película bucodispersable fina, de forma rectangular y color naranja (32 mm × 22 mm) con “R50” impresa en blanco en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Emylif está indicado para el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) en adultos (ver sección 5.1).

En las últimas etapas de la ELA no se ha demostrado que Emylif sea eficaz.

4.2. Posología y forma de administración

El tratamiento con riluzol solo debe iniciarlo un médico especialista con experiencia en el tratamiento de enfermedades de las motoneuronas.

Posología

La dosis diaria recomendada para adultos o personas de edad avanzada es de 100 mg (50 mg cada 12 horas). No cabe esperar que dosis diarias mayores produzcan un aumento significativo del beneficio terapéutico.

Poblaciones especiales

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

Sobre la base de 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

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Emylif en la población pediátrica para el tratamiento de la ELA. No se dispone de datos.

Forma de administración

Emylif se administra por vía oral.

- Antes de manipular Emylif las manos deben estar limpias y secas para que la película bucodispersable no se pegue a los dedos.
- Doble el sobre de aluminio por la línea continua de la parte superior.
- Mientras mantiene doblada la parte superior del sobre por la línea continua, tire hacia abajo de la abertura lateral en el sentido de la flecha para abrir el sobre.
- Saque del sobre de aluminio la película bucodispersable de Emylif. Cada sobre contiene una dosis de Emylif.
- La película de Emylif no debe doblarse.
- Póngase la película de Emylif sobre la lengua; la película se pegará a ella y comenzará a disolverse.
- Una vez que haya cerrado la boca, tráguese la saliva con normalidad a medida que Emylif se disuelve.
- Emylif no se debe tomar con líquidos, masticar ni escupir.
- El paciente no debe hablar mientras Emylif se disuelve.
- Después de la administración de Emylif, el paciente debe lavarse las manos.
- Después de la administración de Emylif, se recomienda proceder con precaución si se van a tomar alimentos (ver sección 4.4).

4.3. Contraindicaciones

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

Enfermedad hepática o valores basales de transaminasas por encima de 3 veces el límite superior de la normalidad.

Pacientes embarazadas o en periodo de lactancia.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Insuficiencia hepática

Riluzol debe prescribirse con precaución en pacientes con antecedentes de anomalías de la función hepática o con concentraciones séricas ligeramente elevadas de transaminasas (ALT/SGPT o AST/SGOT hasta 3 veces por encima del límite superior de la normalidad [LSN]), bilirrubina, y/o gammaglutamil transferasa (GGT). Los valores basales altos en varias pruebas de la función hepática (especialmente la bilirrubina elevada) deben hacer desistir del uso de riluzol (ver sección 4.8).

Debido al riesgo de hepatitis, se deben determinar los valores de transaminasas séricas, incluida la ALT, antes y durante el tratamiento con riluzol. Los valores de ALT se deben determinar 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. En el caso de pacientes que presenten niveles elevados de ALT, las determinaciones deberán realizarse con mayor frecuencia.

El tratamiento con riluzol debe interrumpirse si las concentraciones de ALT aumentan hasta 5 veces por encima del LSN. No se dispone de datos sobre la reducción de la dosis ni la reexposición al medicamento en pacientes que han presentado un aumento de la ALT hasta 5 veces por encima del LSN. Por ello, en esta situación no se recomienda reanudar la administración de riluzol.

Neutropenia

Se debe advertir a los pacientes de que deben informar a sus médicos de cualquier enfermedad febril. La notificación de una enfermedad febril debe llevar a los médicos a analizar los recuentos de leucocitos e interrumpir el tratamiento con riluzol 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 los cuales fueron 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), se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con riluzol. En la mayoría de los casos notificados, los síntomas se resolvieron tras la interrupción del medicamento y la administración de tratamiento sintomático.

Insuficiencia renal

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

Hipoestesia oral

En un estudio a dosis única en voluntarios sanos se notificaron casos de hipoestesia oral transitoria y de carácter leve. El tiempo medio hasta la aparición fue de 1 minuto desde la administración y la duración media de 40 minutos. En caso de hipoestesia oral, se recomienda proceder con cautela si van a consumirse alimentos, hasta que el síntoma mejore (ver sección 4.2).

La seguridad de la deglución de Emylif no se ha evaluado en pacientes con sialorrea o disfagia graves. Es necesario actuar con precaución al administrar Emylif a estos pacientes.

Fructosa

Este medicamento contiene 2 mg de fructosa en cada película bucodispersable. La fructosa puede dañar los dientes.

Este medicamento contiene amarillo anaranjado S (E110), que puede provocar reacciones alérgicas.

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* con preparaciones de microsomas hepáticos humanos indican que el CYP1A2 es el principal isoenzima implicado en el metabolismo oxidativo inicial de riluzol. Los inhibidores del CYP1A2 (p. ej., cafeína, diclofenaco, diazepam, nicergolina, clomipramina, imipramina, fluvoxamina, fenacetina, teofilina, amitriptilina y quinolonas) podrían reducir la velocidad de eliminación de riluzol, mientras que los inductores del CYP1A2 (p. ej., humo de los cigarrillos, alimentos cocinados a la brasa, rifampicina y omeprazol) podrían aumentarla.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Emylif está contraindicado durante el embarazo (ver secciones 4.3 y 5.3).

No hay datos relativos al uso de riluzol en mujeres embarazadas.

Lactancia

Emylif está contraindicado durante la lactancia (ver secciones 4.3 y 5.3).

Se desconoce si riluzol se excreta en la leche materna.

Fertilidad

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se debe advertir a los pacientes sobre la posibilidad de sufrir mareos o vértigo y aconsejarles que no conduzcan ni utilicen máquinas 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 notificadas con mayor frecuencia fueron astenia, náuseas y anomalías en las pruebas de la función hepática.

Resumen tabular de las reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican por frecuencia según la convención siguiente: 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 $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia 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	Hipoestesia oral	Cefalea, mareos, parestesia oral, somnolencia		
Trastornos cardiacos		Taquicardia		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Enfermedad pulmonar intersticial (ver sección 4.4)	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Diarrea, dolor abdominal, vómitos	Pancreatitis	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				Erupción cutánea
Trastornos hepatobiliares	Anomalías en las pruebas de la función hepática			Hepatitis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia	Dolor		

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Trastornos hepatobiliares

Las elevaciones de la alanina aminotransferasa aparecieron habitualmente en un plazo de 3 meses tras el inicio del tratamiento 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 ir asociadas a ictericia. En los pacientes (n = 20) de estudios clínicos que presentaron elevaciones de la ALT hasta más de 5 veces el LSN, se interrumpió el tratamiento y, en la mayoría de los casos, las concentraciones volvieron a ser inferiores a 2 veces el LSN al cabo de 2 a 4 meses (ver sección 4.4). Los datos de los estudios indican que los pacientes asiáticos pueden tener una mayor predisposición a presentar anomalías en las pruebas de la función hepática: el 3,2 % (194/5995) de los pacientes asiáticos frente al 1,8 % (100/5641) de los de raza caucásica.

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 <http://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 está indicado el tratamiento 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

Si bien no se ha esclarecido completamente la patogénesis de la ELA, se cree que en esta enfermedad el glutamato (el principal neurotransmisor excitador del sistema nervioso central) participa en la muerte celular.

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

Eficacia clínica y seguridad

En un ensayo clínico, 155 pacientes fueron aleatorizados para recibir riluzol 100 mg/día (50 mg dos veces al día) o placebo y fueron objeto de seguimiento durante 12 a 21 meses. La supervivencia, definida como la cualidad de estar vivo, sin intubación para ventilación mecánica y sin traqueostomía, fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron riluzol en comparación con los que recibieron placebo. La mediana del tiempo de supervivencia fue de 17,7 meses y 14,9 meses con riluzol y placebo, respectivamente.

En un ensayo clínico de búsqueda de dosis, 959 pacientes con ELA fueron aleatorizados a uno de los cuatro grupos de tratamiento (riluzol 50, 100 y 200 mg/día o placebo) y fueron objeto de seguimiento durante 18 meses. En los pacientes tratados con riluzol 100 mg/día, la supervivencia fue significativamente mayor que en los pacientes que recibieron placebo. El efecto de riluzol 50 mg/día no fue estadísticamente significativo en comparación con el placebo y el de 200 mg/día fue esencialmente similar al de 100 mg/día. La mediana del tiempo de supervivencia se acercó a los 16,5 meses con riluzol 100 mg/día frente a los 13,5 meses con placebo.

En un estudio con grupos paralelos diseñado para evaluar la eficacia y la seguridad de riluzol en pacientes en fases avanzadas de la enfermedad, no hubo diferencias significativas en el tiempo de supervivencia y la función motora entre riluzol y placebo. En este estudio, la mayoría de los pacientes tenía una capacidad vital inferior al 60 %.

En un ensayo doble ciego controlado con placebo para evaluar la eficacia y la seguridad de riluzol en pacientes japoneses, 204 pacientes fueron aleatorizados para recibir riluzol 100 mg/día (50 mg dos veces al día) o placebo y fueron objeto de seguimiento durante 18 meses. En este estudio, la eficacia se evaluó conforme a la incapacidad para caminar sin ayuda, la pérdida de la función de las extremidades superiores, la traqueostomía, la necesidad de respiración artificial, la alimentación por sonda nasogástrica o la muerte. La supervivencia sin traqueostomía no fue significativamente diferente entre los pacientes tratados con riluzol y los que recibieron placebo. Sin embargo, la potencia estadística de este estudio para detectar diferencias entre los grupos de tratamiento fue baja. Un metanálisis en el que se incluyó este estudio y los descritos con anterioridad mostró un efecto menos marcado de riluzol sobre la supervivencia comparado con placebo, aunque las diferencias siguieron siendo estadísticamente significativas.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de riluzol se ha evaluado en voluntarios sanos de sexo masculino tras la administración por vía oral de una dosis única de 25 a 300 mg y tras la administración por vía oral de dosis múltiples 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 riluzol inalterado se acumula en el plasma hasta alrededor del doble y la situación de equilibrio se alcanza en menos de 5 días.

Absorción

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

La velocidad y el grado de absorción se reducen cuando riluzol se administra junto con alimentos ricos en grasas (disminución de la $C_{m\acute{a}x}$ del 44 % y disminución del AUC del 17 %).

En un estudio de bioequivalencia, la exposición total a riluzol administrado en forma de comprimidos de 50 mg y en forma de película bucodispersable de 50 mg fue equivalente (ratio de $C_{m\acute{a}x}$: 117,05 %; IC del 90 %: 110,43-124,06 %; ratio de AUC_{0-t} : 111,82; IC del 90 %: 108,25-115,50; ratio de AUC_{0-inf} : 111,83; IC del 90 % : 108,19-115,59).

Distribución

Riluzol se distribuye ampliamente por todo el organismo y se ha constatado que atraviesa la barrera hematoencefálica. El volumen de distribución de riluzol es de unos 245 ± 69 L (3,4 L/kg). Aproximadamente un 97 % está unido a proteínas, principalmente a albúmina y lipoproteínas séricas.

Biotransformación

El riluzol inalterado es el principal componente en el plasma. Es metabolizado extensamente por el citocromo P450 a lo cual le sigue una glucuronidación. Los estudios in vitro con preparaciones de microsomas hepáticos humanos muestran que el citocromo P450 1A2 es el principal isoenzima implicado en el metabolismo de riluzol. Los metabolitos identificados en la orina son tres derivados fenólicos, un derivado ureido y riluzol inalterado.

La principal vía metabólica de riluzol es la oxidación inicial por el citocromo P450 1A2, que da lugar a N-hidroxi-riluzol (RPR112512), el principal metabolito activo de riluzol. Este metabolito es rápidamente glucuronoconjugado a O- y N-glucurónidos.

Eliminación

La semivida de eliminación está comprendida entre 9 y 15 horas. Riluzol se elimina principalmente por vía urinaria.

La excreción urinaria global representa alrededor del 90 % de la dosis. Los glucurónidos constituyen más del 85 % de los metabolitos urinarios. Solo un 2 % de la dosis de riluzol se recuperó sin metabolizar en la orina.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se observaron diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos entre los pacientes con insuficiencia renal crónica moderada o grave (aclaramiento de creatinina entre 10 y 50 ml·min⁻¹) y los voluntarios sanos, tras una dosis única por vía oral 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 dos veces al día) no se ven afectados en las personas de edad avanzada (>70 años).

Insuficiencia hepática

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

Raza

Un estudio clínico realizado 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 japoneses sanos y 16 varones adultos de raza caucásica mostró una menor exposición a riluzol en el grupo de los japoneses (C_{máx} = 0,85 [IC del 90 %: 0,68-1,08] y AUC inf = 0,88 [IC del 90 %: 0,69-1,13]) y una exposición similar al metabolito. Se desconoce la relevancia clínica de estos resultados.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Riluzol no mostró potencial carcinogénico en ratas ni en ratones.

Las pruebas estándar de genotoxicidad realizadas con riluzol fueron negativas. Los análisis del principal metabolito activo de riluzol dieron resultados positivos en dos pruebas *in vitro*. Análisis intensivos en otras siete pruebas estándar *in vitro* o *in vivo* no mostraron potencial genotóxico del metabolito. De acuerdo con estos datos y teniendo en cuenta los resultados negativos en los estudios de carcinogénesis de riluzol en ratas y ratones, el efecto genotóxico de este metabolito no se considera relevante para los seres humanos.

En estudios de toxicidad subaguda y crónica con dosis múltiples en ratas y monos, se detectaron reducciones erráticas en los parámetros de la serie roja sanguínea y/o alteraciones erráticas en los parámetros hepáticos. En perros se observó anemia hemolítica.

En un estudio de toxicidad a dosis única, se observó una mayor incidencia de ausencia de cuerpos lúteos en los ovarios de ratas tratadas que en las ratas del grupo de control. Este hallazgo aislado no se observó en ningún otro estudio ni especie.

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

En ratas gestantes, se ha detectado la transferencia de ^{14}C -riluzol al feto a través de la placenta. Riluzol redujo las tasas de embarazo y el número de casos de implantación del óvulo en ratas, a niveles de exposición al menos dos veces la exposición sistémica en seres humanos en tratamiento clínico. No se observaron malformaciones en los estudios de toxicidad para la reproducción en animales. Se detectó ^{14}C -riluzol en la leche de ratas lactantes.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Película bucodispersable:

Resina de polacrilex

Pululano (E1204)

Xilitol (E967)

Hipromelosa (E464)

Glicerol (E422)

Monooleato de glicerol

Sucralosa (E955)

Fructosa

Macrogol

Aroma de miel

Goma xantana

Aroma de limón

Amarillo anaranjado S (E110)

Tinta blanca: agua purificada, dióxido de titanio (E171), propilenglicol (E1520), hipromelosa (E464), alcohol isopropílico, alcohol SDA 3A (etanol y metanol).

Presencia de niveles insignificantes del antioxidante butil hidroxitolueno (BHT, E321).

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

El acondicionamiento primario es un sobre que se abrirá y tirará antes de la administración. El sobre está compuesto por dos capas idénticas de una lámina de aluminio/poliéster.

Cada caja de cartón contiene 14, 28, 56, 98, 112 y 140 sobres.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

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

Zambon S.p.A.
Via Lillo del Duca 10
20091 Bresso (MI), Italia
Tel.: +39 02 665241
Fax: +39 02 66501492
Correo electrónico: info.zambonspa@zambongroup.com

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

88.570

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

Abril 2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

10/2022

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).