

ANIL®

RILUZOL

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto contiene:

Riluzol	50,00 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,50 mg
Celulosa microcristalina	85,00 mg
Croscarmelosa sódica	10,00 mg
Fosfato dibásico de calcio anhidro	50,50 mg
Estearato de magnesio	3,00 mg
HPMC-LAY-AQ H05001P4	4,32 mg

INDICACIONES:

ANIL® está indicado en el tratamiento de pacientes con esclerosis lateral amiotrófica (ELA). El riluzol prolonga la sobrevida y retrasa la necesidad de una traqueostomía. No hay evidencia de que el riluzol ejerza efectos terapéuticos en la función motora, en 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 de riluzol fue sólo estudiada en pacientes con ELA. Por lo tanto, riluzol no debería ser utilizado en ninguna otra enfermedad de motoneuronas.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES:

Código ATC: N07X X02

FARMACODINAMIA:

Mecanismo de acción: Apesar 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) el riluzol sin modificar se acumula en plasma en aproximadamente el doble y se alcanzan concentraciones estables en menos de 5 días.

Absorción:

El riluzol se absorbe rápidamente después de la administración oral, las concentraciones plasmáticas máximas ocurren entre los 60 a 90 minutos (C_{max}) = 173 ± 72 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 (área bajo la curva) 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 (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:

El riluzol sin modificar es el principal componente en plasma y se metaboliza extensamente por el citocromo P450 y subsiguiente glucuronidación. Los estudios in vitro utilizando preparaciones hepáticas humanas demostraron que el citocromo P450 es la principal isoenzima implicada en la metabolización. Los metabolitos identificados en la orina son 3 derivados fenólicos, un derivado ureido 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. Este último es el principal metabolito activo del riluzol, que luego es rápidamente glucuroconjugado a O- y N-glucuronidos.

Eliminación:

La vida media de eliminación del riluzol es de 9 a 15 hs.

El riluzol se elimina principalmente por orina. La excreción urinaria promedio es de aproximadamente el 90% de la dosis. Más del 85% de los metabolitos detectados en la orina correspondieron a glucuronidos. Solo el 2% de la dosis de riluzol fue recuperada en la orina como droga sin modificar.

Poblaciones especiales:

■ **Pacientes con insuficiencia renal:** después de una dosis oral única de riluzol de 50 mg no existe diferencia significativa en los parámetros farmacocinéticos entre pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (clearance de creatinina entre 50 y 10 ml/min) y voluntarios sanos.

■ **Ancianos:** Después de la administración de dosis múltiples de riluzol (4,5 días de tratamiento con 50 mg dos veces al día) los parámetros farmacocinéticos no fueron afectados en los ancianos (>70 años).

■ **Pacientes con deterioro de la función hepática:** después de una dosis oral única de 50 mg el AUC de riluzol se incrementa en alrededor de 1,7 veces en pacientes con insuficiencia hepática crónica leve y en aproximadamente 3 veces en pacientes con insuficiencia hepática crónica moderada.

POSOLÓGIA / DOSIFICACIÓN-FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

General: La dosis diaria recomendada en adultos o ancianos 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 sólo puede ser iniciado por médicos especialistas, expertos en el manejo de enfermedades de motoneuronas.

Niños y adolescentes: No se recomienda el uso del riluzol en niños, dado que no han sido establecidas la seguridad y eficacia de su empleo en ningún proceso neurodegenerativo en niños y adolescentes (ver "Precauciones").

Ancianos: Sobre la base de los datos farmacocinéticos, no hay instrucciones especiales para el uso de riluzol en esta población.

Poblaciones especiales:

■ **Pacientes con insuficiencia renal:** No se recomienda el uso del riluzol en pacientes con deficiencia en la función renal, pues no se han llevado a cabo en esta población estudios con dosis repetidas (ver "Precauciones" y "Farmacocinética").

■ **Pacientes con insuficiencia hepática:** No deben utilizar riluzol los pacientes con insuficiencia hepática o que tienen niveles basales de transaminasas 3 veces mayores al límite superior normal (ver "Contraindicaciones", "Precauciones" y "Farmacocinética").

CONTRAINDICACIONES:

■ Antecedentes de hipersensibilidad al riluzol o a alguno de los excipientes.

■ Insuficiencia hepática o niveles basales de transaminasas 3 veces mayores al límite superior normal.

■ Mujeres embarazadas o en el período de lactancia.

PRECAUCIONES:

Insuficiencia hepática: El riluzol debe prescribirse con cautela a pacientes con antecedentes de función hepática anormal, o en pacientes con leves elevaciones de transaminasas séricas (ALT/TGP; AST/TGO superiores en 3 veces el límite normal superior (LNS)), bilirrubina, y/o los niveles de gamma-glutamyltransferasa. Evitar el uso de riluzol ante el incremento de los valores basales de varios tests de la función hepática (especialmente bilirrubina elevada, ver "Reacciones Adversas"). Se recomienda que se evalúen las transaminasas séricas, incluyendo los niveles de la alaninaminotransferasa (ALT), antes y durante la terapia con riluzol. Los niveles de la ALT deben evaluarse mensualmente durante los tres primeros meses del tratamiento; cada tres 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 existe experiencia con reducción de dosis o reexposición en pacientes que han desarrollado un incremento de ALT 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 cuadro febril. El informe sobre un cuadro febril debe llevar a los médicos tratantes a realizar un recuento de glóbulos blancos y a suspender el uso de riluzol en caso de neutropenia (ver "Reacciones Adversas").

Niños y adolescentes: No han sido estudiadas la seguridad y la eficacia del riluzol en ningún proceso neurodegenerativo que ocurra en niños o adolescentes (ver "Posología / Dosificación-Forma de administración").
Pacientes con deterioro de la función renal: No se han realizado estudios con dosis repetidas en este grupo de pacientes (ver "Posología / Dosificación-Forma de administración").

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 la CYP1A2 es la principal isoenzima involucrada en el metabolismo oxidativo inicial de riluzol. Los inhibidores de la CYP1A2 (por ej.: cafeína, diclofenac, diazepam, 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 (por ej.: humo del cigarrillo, alimentos cocidos sobre carbón de leña, rifampicina y omeprazol) podrían incrementar el nivel de eliminación del riluzol.

Embarazo: No se debe utilizar el riluzol en mujeres embarazadas (ver "Contraindicaciones"). En los estudios en ratas se detectó 14C-riluzol atraviesa la placenta. En las ratas, el riluzol redujo el porcentaje de embarazos y el número de implantaciones a niveles de exposición al menos 2 veces mayores que la exposición sistémica en humanos bajo terapia clínica. No se observaron malformaciones en los estudios sobre reproducción animal. No existe experiencia clínica en mujeres embarazadas.

Lactancia: No se debe utilizar el riluzol en mujeres que amamantan (ver "Contraindicaciones"). En los estudios en ratas se detectó 14C-riluzol en la leche. No se tiene conocimiento si el riluzol se excreta en la 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* 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, (N-hidroxiriluzol), 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 N-hidroxiriluzol fue negativo en otros ensayos *in vitro* y en un ensayo *in vivo* (ensayo de micronúcleo en médula 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 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 el 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.

REACCIONES ADVERSAS:

Muy raramente se observaron reacciones anafilactoideas, angioedema y pancreatitis. Los efectos secundarios relacionados con más frecuencia fueron astenia, náuseas y elevaciones en los tests de la función hepática.

Se observaron elevaciones de los niveles de ALT hasta más de 3 veces por encima del LNS en alrededor del 11% de los pacientes tratados con riluzol, y en el 4.2% de los pacientes del grupo placebo. Los incrementos en la ALT usualmente aparecieron dentro de los tres meses posteriores al comienzo de la terapia con el riluzol; en general fueron transitorios y retornaron a niveles menores a 2 veces el LNS después de 2 a 6 meses mientras se continuaba el tratamiento. Estos incrementos raramente fueron asociados con ictericia.

En los pacientes con incrementos en ALT mayores que 5 veces el LNS, el tratamiento fue discontinuado y los niveles retornaron a menos de 2 veces

el LNS dentro de los 2 a 4 meses (ver "Precauciones y advertencias"). El cuadro que continúa describe todos los eventos adversos que ocurrieron con una frecuencia de 1% o mayor entre los pacientes con ELA que recibieron 100 mg/día de riluzol y que fueron mayores en un 1% que placebo, o que fueron eventos adversos reportados con una frecuencia mayor a la de placebo.

Eventos adversos en ensayos clínicos controlados con placebo

Porcentaje de pacientes que informan sobre eventos *

Efecto adverso	Riluzol 100 mg/día (N=395)	Placebo (N=406)
Astenia	17,5	11,3
Náuseas	14,2	9,1
Cefalea	6,8	5,7
Dolor abdominal	5,1	3,7
Dolor	4,8	2,0
Vómito	3,8	1,5
Vértigo	3,3	2,2
Taquicardia	3,0	1,5
Somnolencia	2,0	1,0
Parestesia peribucal	1,3	0,0

*La incidencia de riluzol es superior en 1% a placebo

Entre 5000 pacientes (aproximadamente) a quienes se les dio riluzol para el tratamiento de la ELA, hubo 3 casos de marcada neutropenia (Recuento absoluto de neutrófilos menor de 500/mm³), todos vistos durante los primeros 2 meses del tratamiento con riluzol. En un caso el recuento de neutrófilos se elevó manteniendo el tratamiento. En un segundo caso, el recuento se elevó después que la terapia fuera discontinuada. Un tercer caso se asoció con anemia marcada (ver "Precauciones y advertencias").

SOBREDOSIFICACIÓN:

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 desarrolló metahemoglobinemia que disminuyó rápidamente después de la infusión de azul de metileno.

En caso de sobredosis, el tratamiento debe ser de apoyo y dirigido a aliviar los síntomas.

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

Hospital de Niños R. Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital Posadas: (011) 4658-7777 / 4654-6648

CONSERVACIÓN:

Conservar entre (20-25)°C, protegido de la luz.

PRESENTACIONES:

Envase con 60 comprimidos recubiertos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

No usar este medicamento después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Especialidad Médica Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 54.104.

Dr. LAZAR y Cía S.A.Q. e I.

Av. Vélez Sársfield 5853/5855,
B1605EPI Munro, Pcia. de Buenos Aires
Directora Técnica: Daniela A. Casas,
Farmacéutica y Bioquímica.



Fecha de aprobación de prospecto: 4/10/2007

36527/2

P126