

RIZOL®**Riluzol 50 mg**

Comprimidos recubiertos
INDUSTRIA ARGENTINA
VENTA BAJO RECETA

Cada comprimido recubierto por 50 mg contiene:

RILUZOL	50,0 mg
Celulosa microcristalina PH200	30,0 mg
Croscarmelosa Sódica	8,0 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,0 mg
Fosfato dibásico de calcio	108,0 mg
Estearato de Magnesio	3,0 mg
*Opadry® II 85F28751 White	5,0 mg

(* Compuesto por: Alcohol polivinílico, Dióxido de Titanio, Polietilenglicol y Talco)

Presentaciones:

Envases conteniendo 30; 60 y 90 comprimidos recubiertos de RIZOL 50 mg.

Acción terapéutica:

Neuroprotector. Bloqueador de la neurotransmisión glutaminérgica.
Clasificación ATC: N07XX02

Indicaciones:

Para extender la vida o el tiempo hasta la ventilación mecánica en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica (ELA). El riluzol amplía la supervivencia de pacientes con ELA, de acuerdo con lo demostrado en estudios clínicos. En estos estudios clínicos se definió como supervivientes a los pacientes con vida, no intubados con ventilación mecánica y sin traqueotomía. No hay evidencia de que el riluzol ejerza efectos terapéuticos en la función motora, la función pulmonar, fasciculaciones, fuerza muscular y síntomas motores. El riluzol no ha demostrado ser efectivo en las etapas finales de la ELA. La seguridad y eficacia del riluzol fue solo estudiada en pacientes con ELA. Por lo tanto, el riluzol no debería ser utilizado en ninguna otra forma de enfermedad motora neuronal.

Características farmacológicas

Acción farmacológica: A pesar 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), riluzol sin modificar se acumula en plasma en aproximadamente el doble y se logra el nivel constante en menos de 5 días.

Absorción: el riluzol se absorbe rápidamente después de la administración oral, las concentraciones máximas plasmáticas ocurren entre los 60 a 90 minutos ($C_{máx} = 173 \pm 72$ (sd) 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 en un 17% y los niveles máximos en sangre ($C_{máx}$) 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 l (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: riluzol sin modificar es el principal componente en plasma y se metaboliza extensivamente por el citocromo P450 y subsiguiente glucuronidación. Los estudios in Vitro utilizando preparaciones hepáticas humanas demostraron que el

citocromo P450 1A2 es la principal isoenzima implicada en la metabolización. Los metabolitos identificados en la orina son 3 derivados fenólicos, un derivado ureído 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 (RPR 112512). 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 la orina. La excreción urinaria promedio es de aproximadamente el 90% de la dosis. Más del 85 % de los metabolitos detectados en la orina corresponden a glucuronidos. Sólo el 2% de la dosis de riluzol fue recuperada en la orina como droga sin modificar.

Poblaciones Especiales:

Pacientes con deterioro 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 severa o moderada (clearance de creatinina entre 10 y 50 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.

Posología:**Posología habitual**

Adultos y ancianos: 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 motoras neuronales.

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

Posología especial

Pacientes con deterioro de la función 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 deterioro de la función hepática: no deben utilizar riluzol los pacientes con enfermedad hepática o que tienen niveles basales de transaminasas 3 veces mayores al límite superior normal (ver Contraindicaciones, Precauciones y Farmacocinética).

Forma de administración: Vía Oral.**Contraindicaciones:**

Antecedentes de hipersensibilidad severa al riluzol o al alguno de los excipientes. Enfermedad hepática o niveles basales de transaminasas 3 veces mayores al límite superior normal.

Mujeres embarazadas o en el período de lactancia.

Advertencias:

Pacientes con deterioro hepático: el riluzol debe prescribirse con cautela a pacientes con antecedentes de función hepática anormal, o en pacientes con leves elevaciones de transaminasas séricas (ALT/SGPT; AST/SGOT superiores en 3 veces el límite normal superior (LSN), bilirrubina y/o niveles de gamma-glutamil transferasa (GGT). Debe evitarse el uso del 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 alaninoaminotransferasa (ALT), antes y durante la terapia con riluzol. Los niveles de 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 mas. 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 LSN. No existe experiencia con reducción de dosis o reexposición en pacientes que han desarrollado un incremento de ALT a 5 veces el LSN. No se recomienda la readministración de riluzol a pacientes en esta situación.

Pacientes con neutropenia: debe advertirse a los pacientes sobre la necesidad de informar a sus médicos sobre cualquier enfermedad febril. El informe sobre una enfermedad febril debe llevar a los médicos tratantes a controlar los recuentos de glóbulos blancos y a suspender el uso del riluzol en caso de neutropenia (ver Reacciones Adversas).

Pacientes con deterioro de la función renal: no se han realizado estudios con dosis repetidas en este grupo de pacientes.

Precauciones

Interacciones: No se han realizado estudios clínicos para evaluar las interacciones del riluzol con otras drogas.

Los estudios in Vitro, utilizando preparados microsomaes de hígado humano sugieren que CYP 1A2 es la principal isoenzima involucrada en el metabolismo oxidativo inicial del riluzol. Los inhibidores de la CYP 1A2 (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 1A2 (por ej. Humo de cigarrillo, alimentación cocida sobre carbón de leña, rifampicina y omeprazol) podrían incrementar el nivel de eliminación del riluzol.

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 utilizando como modelo metabólico las fracciones S9 de hígado de rata, como en ensayos in vivo en rata y ratones. El principal metabolito activo del riluzol, el RPR112512, 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 RPR112512 fue negativo en otros ensayos in Vitro y en un ensayo in vivo (ensayo de micro núcleo en médula ósea de ratón), este efecto clastogénico no se consideró relevante para humanos.

Trastornos de la fertilidad: en un solo estudio de toxicidad se notó la ausencia del cuerpo lúteo con la 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 15mg/ 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 al letargo.

Embarazo: no se debe utilizar el riluzol en mujeres embarazadas. En los estudios en ratas se detectó que 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. 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.

Niños y adolescentes: la seguridad y eficacia del riluzol no han sido establecidas.

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 LSN en alrededor del 11% de los pacientes tratados con riluzol, y en el 4,2% de los pacientes del grupo placebo; los niveles se incrementaron hasta más de 5 veces el LSN en el 3,8% de los pacientes tratados con el riluzol en comparación y en 1,7% en los pacientes tratados con 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 LSN 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 LSN, el tratamiento fue discontinuado y los niveles retomaron a menos de 2 veces el LSN dentro de los 2 a 4 meses.

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 100mg/día de riluzol y que fueron mayores en un 1% que placebo, o que fueron eventos adversos serios reportados con una frecuencia mayor a la de placebo.

Eventos adversos que se presentan en ensayos clínicos controlados con placebo

* Porcentaje de paciente que informan sobre eventos.

Sistema corporal	Riluzol 50mg/día (N = 237)	Riluzol 100mg/día (N = 313)	Riluzol 200mg/día (N = 244)	Placebo (N = 320)
Cuerpo en su conjunto				
Astenia	14,8	19,2	20,1	12,2
Dolor De cabeza	8,0	7,3	7,0	6,6
Dolor abdominal	6,8	5,1	7,8	3,8
Dolor de espalda	1,7	3,2	4,1	2,5
Reacción agravada	0,4	1,3	2,0	0,9
Malestar	0,4	0,6	1,2	0,0
Digestivo				
Náuseas	12,2	16,3	20,5	10,6
Vómitos	4,2	4,2	4,5	1,6
Dispepsia	2,5	3,8	6,1	5,0
Anorexia	3,8	3,2	8,6	3,8
Diarrea	5,5	2,9	9,0	3,1
Flatulencia	2,5	2,6	2,0	1,9
Estomatitis	0,8	1,0	1,2	0,0
Trastornos dentales	0,0	1,0	1,0	0,3
Mononlisis	0,4	0,6	1,2	0,3
Nervioso				
Hipertonia	5,9	6,1	5,3	5,9
Depresión	4,2	4,5	6,1	5,0
Vértigo	5,1	3,8	12,7	2,5
Sequedad bucal	3,0	3,5	2,0	3,4
Insomnio	2,1	3,5	2,9	3,4
Somnolencia	0,8	1,9	4,1	1,3
Parestesia peribucal	1,3	1,6	3,3	0,0
Piel y apéndices				
Prurito	3,8	3,8	2,5	3,1
Eczema	0,8	1,6	1,6	0,6
Alopecia	0,0	1,0	1,2	0,6
Dermatitis exfoliante	0,0	0,6	1,2	0,0
Respiratorio				
Disminución de la función pulmonar	13,1	10,2	16,0	9,4
Rinitis	8,9	6,4	7,8	6,3
Tos	2,1	2,6	3,7	1,6
Sinusitis	0,4	1,0	1,6	0,9
Cardiovascular				
Hipertensión	6,8	5,1	3,3	4,1
Taquicardia	1,3	2,6	2,0	1,3
Flebitis	0,4	1,0	0,8	0,3
Palpitaciones	0,4	0,6	1,2	0,9
Hipotensión	0,8	0,0	1,6	0,6
Desorden metabólico y nutricional				
Perdida de peso	4,6	4,8	3,7	4,7
Edeema periférico	4,2	2,9	3,3	2,2
Sistema Músculo esquelético				
Artralgia	5,1	3,5	1,6	3,4
Sistema urogenital				
Infección tracto urinario	2,5	2,6	4,5	2,2
Disuria	0,0	1,0	1,2	0,3

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 sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

* Centro de Referencia Toxicológica - Centro de Intoxicaciones: (011) 4962-2247 ó (011) 4962-6666

* Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez: (011) 4801-5533

Tratamiento orientativo inicial de la sobredosificación: Luego de la cuidadosa evolución clínica del paciente, de la valoración del tiempo transcurrido desde la ingesta o administración, de la cantidad de tóxicos ingeridos y descartando la contraindicación de ciertos procedimientos, el profesional decidirá la realización o no del tratamiento general de descarte: vómito provocado o lavado gástrico, carbón activado, purgante salino (45 a 60 min. luego del carbón activado), hemodiálisis. Antídotos específicos, si existen.

Caducidad: Este medicamento no debe utilizarse después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica. Antes de comenzar el tratamiento con este u otro medicamento, se recomienda leer el prospecto.

Conservación y almacenamiento:

Conservar este medicamento en su envase original a temperatura ambiente entre 20 y 25°C y protegido de la luz.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 54.651

Laboratorios ASPEN S.A.

Directora técnica: Lorena Durante – Farmacéutica.

Dirección: Remedios 3439/43, C.A.B.A.

Elaborado en: - Santa Rosa 3676, San Fernando, Buenos Aires.

- Virgilio 844/56, C.A.B.A.