

Venta bajo receta  
Industria Argentina

## **EDILOSIV®**

# **RILUZOL 50 mg**

### **Comprimidos Recubiertos**

#### **COMPOSICIÓN**

**Cada comprimido recubierto contiene:**

Riluzol	50,00 mg
Celulosa microcristalina	85,00 mg
Fosfato de calcio dibásico anhidro	50,50 mg
Croscarmelosa sódica	10,00 mg
Estearato de magnesio	3,00 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,50 mg
Opadry II white	4,32 mg

#### **ACCIÓN TERAPÉUTICA**

**EDILOSIV®** actúa sobre el sistema nervioso.

**Clasificación ATC:** N07XX02

#### **INDICACIONES**

**EDILOSIV®** 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 aumenta la supervivencia en pacientes con ELA. La supervivencia se define como pacientes vivos, sin intubación para ventilación mecánica y sin traqueotomía.

No hay evidencias de que Riluzol 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 sea efectivo.

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

#### **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**

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 Riluzol actúa por inhibición de procesos relacionados con el glutamato, pero el mecanismo no está claro.

#### **FARMACOCINÉTICA**

La farmacocinética de Riluzol se ha evaluado 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**

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

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

##### **Distribución**

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

##### **Metabolismo**

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 de Riluzol. En la orina se han identificado Riluzol inalterado y los siguientes metabolitos: tres derivados fenólicos y un derivado ureído.

La principal vía metabólica de Riluzol es oxidación inicial por el citocromo P450 1A2 dando lugar a N-hidroxi-Riluzol (RPR112512), principal metabolito activo de Riluzol. Este metabolito es rápidamente glucuronidoconjugado a O- y N- glucurónidos.

##### **Eliminación**

La semivida de eliminación varía entre 9 y 15 horas. Riluzol se elimina principalmente por la orina. 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 crónica moderada o severa (clearance renal entre 10 y 50 ml/min) 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 Riluzoldos 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-Hidroxi-Riluzol 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 ABCinf 0,88 [90% IC 0,69 – 1,13] y una exposición similar al metabolito. Se desconoce la significación clínica de estos resultados.

#### **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

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

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**

**Niños:** No se recomienda el uso de **EDILOSIV®** en niños debido a la ausencia de datos sobre la seguridad y eficacia del **EDILOSIV®** en ninguna enfermedad neurodegenerativa aparecida en niños o adolescentes.

**Pacientes con alteración de la función renal:** No se recomienda el uso de **EDILOSIV®** en pacientes con alteración de la función renal ya que no se han realizado estudios a dosis repetidas en esta población (ver **ADVERTENCIAS**).

**Ancianos:** En base a los datos farmacocinéticos, no existen recomendaciones especiales para el uso de **EDILOSIV®** en esta población.

**Pacientes con alteración de la función hepática:** La exposición a **EDILOSIV®** está aumentada en pacientes con insuficiencia hepática. (Ver **FARMACOCINETICA, CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS**).

#### **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Alteración hepática o valores basales de transaminasas mayores a 3 veces el límite superior del rango normal.

Pacientes embarazadas o en período de lactancia.

#### **ADVERTENCIAS**

##### **Alteración hepática**

Riluzol debe ser administrado 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-glutamilttransferasa (GGT). Las elevaciones basales de varias pruebas de función hepática (especialmente la bilirrubina elevada) debe excluir el uso de Riluzol. (Ver **REACCIONES ADVERSAS**).

Debido al riesgo de hepatitis, se deberán determinar las transaminasas séricas, incluyendo ALT, antes y durante el tratamiento con Riluzol. Los valores de ALT se deben determinar 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 leucocitos sanguíneos a fin de interrumpir el tratamiento en caso de neutropenia. (Ver **REACCIONES ADVERSAS**).

##### **Enfermedad pulmonar intersticial**

Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial en pacientes tratados con Riluzol, algunos de ellos fueron graves (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Si se desarrollan síntomas respiratorios como tos seca y/o disnea, se debe realizar una radiografía de tórax, y en caso de que los resultados indiquen enfermedad pulmonar intersticial (por ejemplo opaci-

dades 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.

## PRECAUCIONES

### Pruebas de laboratorio

Se recomienda determinar los niveles de transaminasas antes y durante la terapia con Riluzol. Los valores de ALT se deben determinar 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.

### Interacciones

No se ha realizado estudios clínicos para evaluar las interacciones de Riluzol con otros medicamentos.

Estudios *in vitro* utilizando preparaciones microsomales de hígado humano sugieren que la CYP 1A2 es la principal isozima implicada en el metabolismo oxidativo inicial de Riluzol. Los inhibidores del CYP 1A2 (por ejemplo, cafeína, diclofenac, diazepam, nicergolina, clomipramina, imipramina, fluvoxamina, fenacetina, teofilina, amitriptilina y quinolonas) podrían disminuir la velocidad de eliminación de Riluzol, mientras que los inductores del CYP1A2 (por ejemplo, el hábito de fumar cigarrillos, alimentos preparados a la parrilla con carbón vegetal, rifampicina y omeprazol) pueden aumentar la eliminación de Riluzol.

### Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

Riluzol no ha mostrado potencial carcinogénico 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 notó 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.

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.

En ratas embarazadas, se ha detectado la transferencia de Riluzol-<sup>14</sup>C al feto a través de la placenta. En ratas, 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 período de lactancia, se detectó la presencia de Riluzol-<sup>14</sup>C en la leche.

### Embarazo y lactancia

Riluzol está contraindicado en el embarazo. No hay estudios clínicos con Riluzol en mujeres embarazadas. Riluzol está contraindicado en mujeres que estén en período de lactancia (ver **CONTRAINDICACIONES**).

Se desconoce si Riluzol se excreta en la leche humana.

### Uso en pediatría

La seguridad y efectividad de Riluzol no fue establecida en pacientes pediátricos.

### Uso en ancianos

En base a los datos farmacocinéticos, no existen recomendaciones especiales para el uso de Riluzol en esta población.

### Uso en insuficiencia renal

No se han llevado a cabo estudios a dosis repetidas en pacientes con alteración de la función renal.

### Efecto sobre la capacidad para conducir y operar maquinarias

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.

## REACCIONES ADVERSAS

En 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 de función hepática anormales.

Las reacciones adversas clasificadas por frecuencias se relacionan a continuación.

### Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raras: anemia.

Frecuencia no conocida: neutropenia grave (ver **ADVERTENCIAS**)

### Trastornos del sistema inmunológico

Raras: reacción anafilactoide, angioedema.

### Trastornos del sistema nervioso

Ocasionales: dolor de cabeza, mareos, parestesia oral y somnolencia.

### Trastornos cardíacos

Ocasionales: taquicardia.

### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raras: enfermedad pulmonar intersticial (ver **ADVERTENCIAS**)

### Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: náuseas.

Ocasionales: diarrea, dolor abdominal, vómitos.

Raras: pancreatitis.

### Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: pruebas de la función hepática anormales\*. 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 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 **ADVERTENCIAS**)

No conocidos: hepatitis.

\*Los datos de estudios indican que los pacientes asiáticos pueden ser más susceptibles de presentar anomalías en las pruebas de la función hepática – 3,2% de los pacientes asiáticos respecto a 1,8% de los pacientes caucásicos.

### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración

Frecuentes: astenia.

Ocasionales: dolor.

## SOBREDOSIFICACIÓN

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

En caso de sobredosis, el tratamiento debe ser sintomático y de soporte.

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

-Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:

(011) 4962-6666/2247

-Hospital Alejandro Posadas:

(011) 4654-6648/ 4658-7777

-Hospital Juan A. Fernández:

(011) 4801-7767/4808-2655

## CONSERVACION

Conservar protegido de la luz a temperatura ambiente, entre 15°C y 25°C.

## PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 30, 60 y 90 comprimidos recubiertos.

## MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS



## ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 52.690

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en: Santa Rosa 3676, San Fernando, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.