



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número: DI-2020-483-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 30 de Enero de 2020

Referencia: 1-0047-2001-000333-19-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000333-19-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones CELNOVA ARGENTINA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial **TEGLUTIK® 5 MG/ML** y nombre/s genérico/s **RILUZOL**, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma **CELNOVA ARGENTINA S.A.**

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados **INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION01.PDF - 13/12/2019 13:14:03**, **PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION01.PDF - 13/12/2019 13:14:03**, **PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 13/12/2019 13:14:03**, **PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION01.PDF - 13/12/2019 13:14:03**.

ARTICULO 3º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: **“ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...”**, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 5º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 6º - Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-2001-000333-19-1

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2020.01.30 17:03:48 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.30 17:04:15 -03:00

PROSPECTO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

TEGUTIK®

RILUZOL 5 mg/ml

SUSPENSIÓN ORAL

Venta Bajo Receta

Industria Española

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Teglutik® y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Teglutik®
3. Cómo tomar Teglutik®
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Teglutik®
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Teglutik® y para qué se utiliza

Qué es Teglutik®

El principio activo de Teglutik® es riluzol que actúa sobre el sistema nervioso.

Para qué se utiliza Teglutik®

Teglutik® se utiliza en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica (ELA).

La ELA es un tipo de enfermedad de las neuronas motoras que afecta a las células nerviosas responsables del envío de señales a los músculos y que produce debilidad,

pérdida de masa muscular y parálisis. La destrucción de las células nerviosas en las enfermedades de las neuronas motoras puede ser causada por exceso de glutamato (un mensajero químico) en el cerebro y la médula espinal. Teglutik® detiene la liberación de glutamato y esto puede ayudar a prevenir el daño en las células nerviosas. Para mayor información consulte a su médico acerca de ELA y el motivo por el que le han recetado este medicamento.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Teglutik®

No tome Teglutik®

- si es alérgico (hipersensible) a riluzol o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si padece alguna enfermedad hepática o niveles elevados en sangre de algunas enzimas hepáticas (transaminasas).
- si está embarazada o en periodo de lactancia.

Advertencias y precauciones.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Teglutik®:

- si tiene problemas de hígado: coloración amarilla de la piel o del blanco de los ojos (ictericia), picor generalizado, sensación de mareo, náuseas
- si sus riñones no funcionan correctamente
- si tiene fiebre: puede deberse a que tiene un menor número de glóbulos blancos lo que puede provocar mayor riesgo de padecer infecciones

Si le afecta cualquiera de las circunstancias anteriormente mencionadas o si no está seguro, informe a su médico para que le indique qué debe hacer.

Niños y adolescentes:

si es menor de 18 años de edad, no se recomienda el uso de Teglutik® dado que no existe información disponible en esta población.

Uso de Teglutik® con otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Embarazo, lactancia y fertilidad

No debe tomar Teglutik® si está embarazada o sospecha que pueda estarlo, ni tampoco si se encuentra en periodo de lactancia.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Puede conducir o manejar herramientas o máquinas, salvo que se sienta mareado o confuso después de tomar este medicamento.

Teglutik® contiene sorbitol líquido (E420)

Si su médico le ha dicho que tiene intolerancia a algunos azúcares, póngase en contacto con su médico antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar Teglutik®

La suspensión puede administrarse por vía oral y, alternativamente, también es adecuada para la administración mediante sonda de alimentación enteral.

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

La dosis recomendada es de 100 mg al día (50 mg cada 12 horas) administrados oralmente. Por tanto, se deben ingerir 10 ml de suspensión que contienen 50 mg de riluzol, cada 12 horas y a la misma hora cada día (por ejemplo: por la mañana y por la noche). La suspensión se administra mediante una jeringa dosificadora graduada.

La suspensión oral debe ser agitada suavemente de forma manual durante al menos 30 segundos, rotando el frasco 180° y verificando visualmente su homogeneidad.

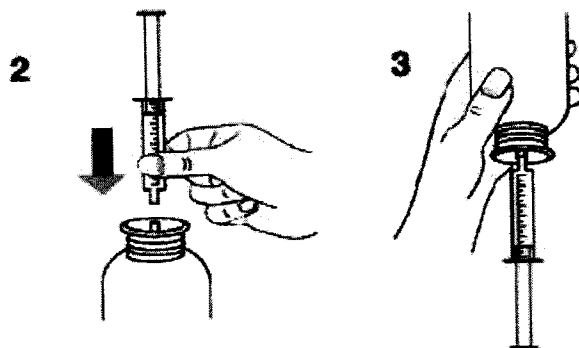
Método de administración:

Instrucciones de uso por vía oral:

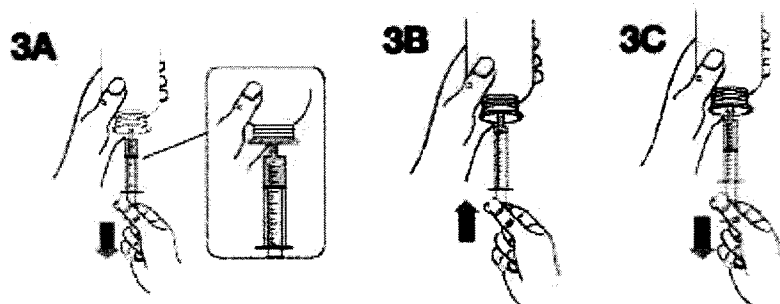
Abrir el frasco: presionar el tapón y girar en sentido contrario a las agujas del reloj (figura 1)



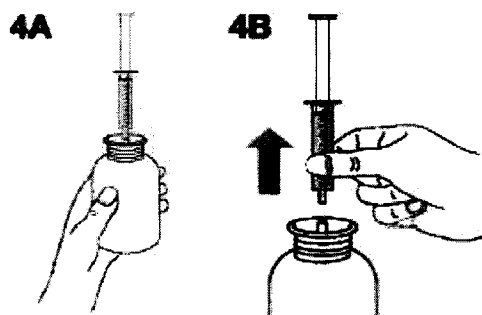
Tomar la jeringa, retirar el capuchón e insertar la jeringa en la apertura del adaptador (figura 2). Invertir el frasco (figura 3).



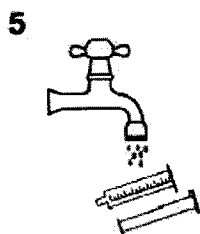
Llenar la jeringa con una pequeña cantidad de suspensión tirando del émbolo hacia abajo (figura 3A), luego empujar el émbolo hacia arriba para extraer cualquier posible burbuja (figura 3B). Tirar de nuevo del émbolo hacia abajo hasta la marca graduada correspondiente a la cantidad en mililitros (ml) prescrita por su médico (figura 3C).



Dar la vuelta al frasco (figura 4A). Extraer la jeringa del adaptador (figura 4B).



- Tomar por la boca el contenido completo de la jeringa. No es necesaria la dilución en agua.
- Cerrar el frasco con el tapón de plástico.
- Lavar la jeringa con agua corriente y solo tapparla con el capuchón una vez se haya secado (figura 5).



Instrucciones de uso con sonda de alimentación enteral:

Asegúrese de que la sonda de alimentación enteral esté libre de obstrucción antes de la administración.

1. Enjuague la sonda enteral con 30 ml de agua.
2. Administre la dosis requerida de Teglutik® suspensión oral con la jeringa dosificadora graduada.
3. Enjuague la sonda enteral con 30 ml de agua.

Si toma más Teglutik® del que debe

Llame a su médico inmediatamente si toma más cantidad de este medicamento que la recetada por su médico.

Si olvidó tomar Teglutik®

Si se olvida de tomar una dosis, omítala y tome la próxima dosis a la hora habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, Teglutik® puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

IMPORTANTE

Consulte inmediatamente con su médico

- si tiene **fiebre** (aumento de la temperatura) debido a que Teglutik® puede causar un descenso en el número de glóbulos blancos. Puede que su médico le indique

- que debe hacerse análisis de sangre para controlar el número de glóbulos blancos, que son importantes en la lucha contra las infecciones.
- si experimenta cualquiera de los siguientes síntomas: coloración amarilla de la piel o del blanco de los ojos (ictericia), picor generalizado, sensación de mareo o náuseas, puesto que pueden ser signos de **enfermedad del hígado** (hepatitis). Su médico le recomendará que se haga análisis de sangre periódicamente mientras está tomando Teglutik® para asegurarse de que esto no ocurre.
 - si experimenta tos o dificultad respiratoria, dado que esto podría ser una señal de una **enfermedad pulmonar** llamada enfermedad pulmonar intersticial.

Otros efectos adversos

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- cansancio
- sensación de mareo
- niveles elevados en sangre de algunas enzimas hepáticas (transaminasas)

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- vértigos
- adormecimiento u hormigueo de la boca
- vómitos
- somnolencia
- taquicardia
- diarrea
- dolor de cabeza
- dolor abdominal
- dolor

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- anemia
- reacciones alérgicas
- inflamación del páncreas (pancreatitis)

Como la suspensión oral de riluzol se absorbe más rápidamente que los comprimidos, no debe excluirse un ligero aumento del cansancio, vértigos, diarrea y transaminasas.

Comunicación de efectos adversos:

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia de

ANMAT. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o llamar a ANMAT Responde

0800-333-1234”

5. Conservación de Teglutik®

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- Mantener el envase perfectamente cerrado. No utilice Teglutik® después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.
- Conservar entre 15°C y 30°C. No requiere condiciones especiales de conservación.
- Una vez abierto, utilizar en 15 días. No utilice este medicamento si observa cualquier indicio visible de deterioro.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. En caso de duda pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Qué contiene Teglutik®

El principio activo es riluzol. 1ml de suspensión oral contiene 5mg de riluzol.

Los demás componentes son: solución de sorbitol 70%, silicato alúminico magnésico, goma xhantan, sacarina sódica, emulsión simeticona, laurilsulfato de sodio, eter macrogol cetosteárico, agua purificada.

Aspecto de Teglutik® y contenido del envase

Este medicamento se presenta como una suspensión oral que después de ser agitada suavemente de forma manual adquiere un aspecto ligeramente marrón, opaco y homogéneo.

Teglutik® se presenta en un frasco de 250 ml y 300ml con una jeringa graduada dosificadora de plástico.

Los tamaños de envases son:

Estuche con uno ó dos frascos de 250 ml de riluzol 5 mg/ml suspensión oral
Estuche con un frasco de 300 ml de riluzol 5 mg/ml suspensión oral

La jeringa se encuentra graduada en mililitros hasta un máximo de 10 ml.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°

ELABORACIÓN, ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO Y SECUNDARIO: ITALFARMACO,
S.A. – San Rafael, 3, 28108 Alcobendas, Madrid - España

ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO:

CELNOVA ARGENTINA S.A, Talcahuano 461/63, Villa Martelli, Buenos Aires- Argentina

IMPORTADO Y DISTRIBUIDO POR: CELNOVA ARGENTINA S.A, Talcahuano 461/63.
Villa Martelli. Provincia de Buenos Aires. Argentina.

Dirección Técnica: Farm. María Laura Ciciliani.

Lote:

Vencimiento:

Fecha de última revisión: Noviembre 2019



CICILIANI Maria Laura
CUIL 27282582657



MARRONE Juan Manuel
CUIL 20221431414



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Proyecto de Prospecto

TEGUTIK®

RILUZOL 5 mg/ml

SUSPENSIÓN ORAL

Venta Bajo Receta

Industria Española

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

RILUZOL	0,5 g
SOLUCION DE SORBITOL 70 %	57,143 g
SILICATO DE ALUMINIO Y MAGNESIO	1 g
GOMA XANTHAN	0,15 g
SACARINA SODICA	0,1 g
SIMETICONA EMULSION	0,0033 g
LAURILSULFATO DE SODIO	0,002 g
MACROGOL ETER CETOESTEARÍLICO	0,1 g
AGUA PURIFICADA c.s.p.	100 ml

1ml de suspensión oral contiene 5 mg de riluzol.

Excipiente con efecto conocido: 1 ml de suspensión oral contiene 400 mg de sorbitol (E420) (equivalente a 571,43 mg de sorbitol líquido (70% p/p).

INDICACIONES

Teglutik® 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 (ver *Propiedades farmacodinámicas*). La supervivencia se define como pacientes que estaban vivos, sin intubación para ventilación mecánica y sin traqueotomía. No hay evidencia 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.

ACCION TERAPEUTICA

Grupo fármaco-terapéutico: otros fármacos del Sistema Nervioso. Código ATC: N07XX02.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Aunque la patogénesis de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) no está completamente dilucidada, se ha sugerido que el glutamato (neurotransmisor excitatorio fundamental del sistema nervioso central) juega un papel en la muerte celular de la enfermedad.

Se ha propuesto que el riluzol actúa mediante la inhibición de procesos mediados por glutamato. No obstante, el mecanismo de acción no ha sido clarificado.

Eficacia clínica y seguridad

En un ensayo clínico, 155 pacientes aleatorizados para recibir riluzol 100 mg/día (50 mg dos veces al día) o placebo, se sometieron a un seguimiento de 12 a 21 meses. La supervivencia, definida en el segundo párrafo de *Indicaciones Terapéuticas*, se prolongó significativamente en los pacientes que recibieron riluzol en comparación con los pacientes que recibieron placebo. La mediana del tiempo de supervivencia fue de 17,7 meses en el grupo de riluzol, frente a 14,9 meses en el grupo placebo.

En un ensayo clínico dosis-respuesta, 959 pacientes con ELA fueron aleatorizados para recibir uno de los siguientes cuatro tratamientos: riluzol 50, 100, 200 mg/día, o placebo y fueron sometidos a un seguimiento de 18 meses. La supervivencia fue significativamente más elevada en los pacientes tratados con riluzol 100 mg/día en comparación con los pacientes que recibieron placebo. El efecto del riluzol 50 mg/día no fue estadísticamente significativo comparado con placebo y el efecto de 200 mg/día fue esencialmente comparable al de 100 mg/día. La mediana del tiempo de supervivencia alcanzó 16,5 meses en el grupo de riluzol 100 mg/día, frente a 13,5 meses en el grupo placebo.

El tiempo de supervivencia y la función motora al administrar riluzol no difirió significativamente respecto a placebo en un ensayo clínico de grupos paralelos diseñado para evaluar la eficacia y la seguridad del riluzol en pacientes con estadio avanzado de la enfermedad. En este estudio la mayoría de los pacientes presentaba una capacidad vital menor del 60%.

En un ensayo doble-ciego controlado con placebo, diseñado para evaluar la eficacia y la seguridad de riluzol en pacientes japoneses, se aleatorizó a 204 pacientes para recibir riluzol 100 mg/día (50 mg dos veces diarias) o placebo, realizándose un seguimiento durante 18 meses. En este estudio se evaluó la eficacia mediante la incapacidad para caminar sin ayuda, la pérdida funcional en los miembros superiores, traqueotomía, necesidad de ventilación artificial, intubación gástrica para alimentarse o muerte. La diferencia entre la supervivencia de pacientes no traqueotomizados tratados con riluzol y con placebo no fue estadísticamente significativa. Sin embargo, la potencia estadística del estudio para detectar diferencias entre ambos grupos de tratamiento era baja. El meta-análisis que incluye este estudio y los descritos previamente, ha demostrado un efecto menos marcado de riluzol sobre la supervivencia, comparado con placebo, aunque las diferencias siguen siendo estadísticamente significativas.

Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética del riluzol se ha evaluado en voluntarios sanos varones 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 y 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 alcanzando el estado estacionario en menos de 5 días.

Absorción

El 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 del riluzol es del $60 \pm 18\%$.

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

En el estudio de bioequivalencia, la exposición total a riluzol 50mg comprimidos y a riluzol 5 mg/ml suspensión oral fue bioequivalente (Ratio: 106,84%; 90%; IC 90%: 96,98-117,71%). El riluzol se absorbe más rápidamente después de la administración de la suspensión oral (T_{max} aproximadamente 30 minutos), con una C_{max} aproximadamente un 20% mayor que tras la administración de los comprimidos (Ratio: 122,32%; IC 90%: 103,28-144,88%) (Ver *Reacciones Adversas*).

Distribución

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

Metabolismo o Biotransformación

El riluzol inalterado es el componente principal en el plasma y se metaboliza ampliamente por el citocromo P450 y subsiguiente glucuronidación. Los estudios in vitro con preparaciones de hígado humano demuestran que el citocromo P450 1A2 es la principal isoenzima implicada en el metabolismo del riluzol. En la orina se ha identificado riluzol inalterado y los siguientes metabolitos: tres derivados fenólicos y un derivado ureido.

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

Eliminación

La semivida de eliminación varía entre 9 y 15 horas. El 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:

Alteración de la función renal:

No hay diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos entre pacientes con insuficiencia renal moderada o insuficiencia renal crónica grave (aclaramiento creatinina renal entre 10 y 50 ml.min⁻¹) y voluntarios sanos tras una sola dosis 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 alterados en los pacientes de edad avanzada (> 70 años).

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-hidroxiriluzol tras la administración oral repetida dos veces al día durante 8 días en 16 voluntarios sanos japoneses y 16 adultos caucásicos varones. Este ensayo clínico demostró que el grupo de voluntarios sanos japoneses presentaba una exposición menor a riluzol (C_{max} 0,85 [IC 90% 0,68 ¿ 1,08] y AUC_{inf} 0,88 [IC 90% 0,69 ¿ 1,13] y una exposición similar al metabolito. Se desconoce la significación clínica de estos resultados.

Género:

Se ha llevado a cabo un estudio de bioequivalencia entre Teglutik® suspensión oral y Rilutek comprimidos. Los resultados demostraron bioequivalencia entre ambas formulaciones en mujeres, mientras que se observó una mayor exposición en términos de C_{max} y área bajo la curva de riluzol en varones. Sin embargo no se espera un impacto clínico relevante.

Datos preclínicos sobre seguridad

Riluzol no ha demostrado 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. Se realizaron comprobaciones intensivas en otros siete ensayos estándar in vivo e in vitro, no demostrándose 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 ratones y monos se observaron reducciones en los valores de glóbulos rojos y/o alteraciones en los parámetros hepáticos. En perros se observó anemia hemolítica. En un único estudio de toxicidad se observó una mayor incidencia de ausencia del cuerpo lúteo en los ovarios de ratas tratadas frente a ratas control. Este hecho aislado no se repitió en ninguna otra especie o estudio.

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

En ratas gestantes, se ha detectado la transferencia de ¹⁴C riluzol al feto a través de la placenta. En ratas, el 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 periodo de lactancia, se detectó la presencia de ¹⁴C riluzol en la leche.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con Teglutik® solo debería ser iniciado por un médico especialista con experiencia en el campo de enfermedades de las neuronas motoras.

Posología

Adultos y personas de edad avanzada:

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

Se recomienda tomar 10ml de suspensión dos veces al día (10ml corresponden a 50mg de riluzol)

Personas de edad avanzada:

En base a los datos farmacocinéticos, no hay instrucciones especiales para el uso de Teglutik® en esta población.

Población pediátrica:

No se recomienda el uso de Teglutik® en niños debido a la ausencia de datos sobre la seguridad y eficacia del riluzol en cualquier enfermedad neurodegenerativa en niños o adolescentes.

Dosis en pacientes con insuficiencia renal:

No se recomienda el uso de Teglutik® en pacientes con alteración de la función renal ya que no se han realizado estudios de dosis repetidas en esta población (ver *Advertencias y Precauciones especiales de empleo*).

Dosis en pacientes con insuficiencia hepática: (ver *Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones especiales de empleo*) y *Propiedades Farmacocinéticas*).

Forma de administración

La suspensión debe ser administrada por vía oral y alternativamente su administración también es adecuada mediante sonda de alimentación enteral. No es necesaria su dilución con líquidos. La suspensión se administra por medio de una jeringa dosificadora graduada.

Para consultar las instrucciones de manejo del medicamento antes de la administración, ver *Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones*.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al riluzol o a alguno de los excipientes incluidos en la lista de excipientes.
- Enfermedad hepática o valores basales de transaminasas mayores a 3 veces el límite superior del rango normal.

Pacientes que estén embarazadas o en periodo de lactancia.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

No se han realizado estudios de interacciones.

Los estudios in vitro utilizando preparaciones microsomales de hígado humano sugieren que la CYP 1A2 es la principal isozima implicada en el metabolismo oxidativo inicial del riluzol. Los inhibidores del CYP 1A2 (por ejemplo, cafeína, diclofenaco, diazepam, nicergolina, clomipramina, imipramina, fluvoxamina, fenacetina, teofilina, amitriptilina y quinolonas) podrían, potencialmente, disminuir la tasa de eliminación de riluzol, mientras que los inductores del CYP 1A2 (por ejemplo, tabaco, alimentos preparados a la parrilla con carbón vegetal, rifampicina y omeprazol) podrían aumentar la eliminación del riluzol.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Alteración hepática:

Riluzol debe ser prescrito con precaución en pacientes con antecedentes de función hepática anormal o en 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-glutamil transferasa (GGT). Las elevaciones basales de varias pruebas de función hepática (especialmente bilirrubina elevada) debe excluir el uso del riluzol (ver *Reacciones Adversas*).

Debido al riesgo de hepatitis, se deben determinar las transaminasas séricas, incluyendo ALT, antes y durante el tratamiento con riluzol. Los valores de ALT se determinarán 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 por encima del límite superior del rango normal, el tratamiento con riluzol debe ser interrumpido. No hay 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 por encima del 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 glóbulos blancos e interrumpirá 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 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 opacidades bilaterales difusas pulmonares), se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con riluzol. En la mayoría de los casos notificados, los síntomas desaparecieron tras la interrupción del medicamento y tratamiento sintomático.

Función renal alterada:

No se han llevado a cabo estudios de dosis repetidas en pacientes con alteración de la función renal (ver *Posología y Forma de Administración*).

Este medicamento contiene sorbitol líquido (E420), por lo tanto, los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Teglutik® está contraindicado durante el embarazo y la lactancia.

Embarazo

Teglutik® está contraindicado en el embarazo (ver *Contraindicaciones* y *Datos Preclínicos sobre Seguridad*). No hay estudios clínicos con riluzol en mujeres embarazadas.

Lactancia

Teglutik® está contraindicado en mujeres que estén en período de lactancia (ver *Contraindicaciones* y *Datos Preclínicos sobre Seguridad*). Se desconoce si el riluzol se excreta en la leche humana.

Fertilidad

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.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

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

Resumen del perfil de seguridad

En los 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 la función hepática anormales.

Tabla resumen de reacciones adversas

Las reacciones adversas clasificadas por frecuencias se relacionan a continuación, utilizando la siguiente convención: 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 $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	No conocida
Trastornos de la Sangre y del sistema linfático			Anemia	Neutropenia grave (ver <i>Advertencias y Precauciones</i>)

				especiales de empleo)
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción anafilactoide, angioedema	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea, mareo, parestesia oral y somnolencia		
Trastornos cardíacos		Taquicardia		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Enfermedad pulmonar intersticial (ver <i>Advertencias y Precauciones especiales de empleo</i>)	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Diarrea, dolor abdominal, vómitos	Pancreatitis	
Trastornos hepatobiliares	Pruebas de la función hepática anormales			Hepatitis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia	Dolor		

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Trastornos hepatobiliares:

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 y Precauciones especiales de empleo*).

Los datos de los estudios indican que los pacientes asiáticos pueden ser más susceptibles de presentar anomalías en las pruebas de la función hepática - 3,2% (194/5995) de los pacientes asiáticos y 1,8% (100/5641) de los pacientes caucásicos.

La exposición total a riluzol suspensión oral y riluzol comprimidos fue bioequivalente, siendo la C_{max} de la suspensión oral aproximadamente un 20% más alta (ver *Propiedades Farmacocinéticas*).