

FICHA TECNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TEGLUTIK 5 mg/ml suspensión oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1ml de suspensión oral contiene 5mg de riluzol.

Excipiente con efecto conocido: 1 ml de suspensión oral contiene 570mg de sorbitol (E420)

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión oral

Después de su agitación manual, la suspensión adquiere un color ligeramente marrón, opaco y homogéneo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Teglutik 5 mg/ml suspensión oral 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 sección 5.1). 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.

4.2. 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.

4.2.1. 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 sección 4.4).

Dosis en pacientes con insuficiencia hepática:

(ver sección 4.3, sección 4.4 y sección 5.2).

4.2.2. Forma de administración

La suspensión debe ser administrada por vía oral. 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 sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al riluzol o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- 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.

4.4. 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 sección 4.8).

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 sección 4.8).

Enfermedad pulmonar intersticial

Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial en pacientes tratados con riluzol, algunos de ellos graves (ver sección 4.8). 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 sección 4.2).

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.

4.5. 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.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Teglutik está contraindicado durante el embarazo y la lactancia.

4.6.1. Embarazo

Teglutik está contraindicado (ver sección 4.3) en el embarazo (ver sección 5.3). No hay estudios clínicos con riluzol en mujeres embarazadas.

4.6.2. Lactancia

Teglutik está contraindicado (ver sección 4.3) en mujeres que estén en período de lactancia (ver sección 5.3). Se desconoce si el riluzol se excreta en la leche humana.

4.7. Efectos 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

4.8. Reacciones adversas

En los ensayos clínicos en 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.

Las frecuencias de las reacciones adversas se definen como: 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 ($< 1/10.000$) o desconocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Poco frecuentes: anemia

Desconocidos: neutropenia grave (ver sección 4.4)

Trastornos del sistema inmunológico:

Poco frecuentes: reacción anafilactoide, angioedema

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: dolor de cabeza, mareos, parestesia oral y somnolencia

Trastornos cardíacos:

Frecuentes: taquicardia

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Poco frecuentes: enfermedad pulmonar intersticial (ver sección 4.4)

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes: náuseas

Frecuentes: diarrea, dolor abdominal, vómitos

Poco frecuentes: pancreatitis

Trastornos hepatobiliares:

Muy 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 2-6 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 situarse por debajo de 2 veces el LSN en un periodo de tiempo de 2-4 meses (ver sección 4.4).

Desconocidos: hepatitis

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración:

Muy frecuentes: astenia

Frecuentes: dolor

* 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 Cmax de la suspensión oral aproximadamente un 20% más alta (ver sección 5.2).

No puede excluirse un riesgo ligeramente superior de reacciones adversas que se consideran relacionadas con la dosis o la exposición al riluzol (por ejemplo mareos, diarrea, astenia y aumento de ALT).

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: 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 tratamiento sintomático y de soporte.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros fármacos del Sistema Nervioso
código ATC: N07XX02

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 la sección 4.1, 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.

5.2. 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.

5.2.1. 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±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 sección 4.8).

5.2.2. 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.

5.2.3. 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 glucuronoconjugado a O- y N-glucurónidos.

5.2.4. 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:

Pacientes con alteraciones 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).

Pacientes con alteraciones 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.

5.3. 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.

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 (mayor que la dosis terapéutica), probablemente debido a sedación y letargo.

En ratas gestantes, se ha detectado la transferencia de ^{14}C 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 ^{14}C riluzol en la leche.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Sorbitol líquido (E420)
Silicato aluminico magnésico
Goma Xanthan
Sacarina sódica
Emulsión 30% Simethicona
Lauril sulfato sódico
Eter macrogol cetosteárico
Agua purificada

6.2. Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3. Periodo de validez

3 años.

Teglutik debe utilizarse durante los 15 días posteriores a su apertura sin condiciones especiales de conservación.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

La suspensión se suministra en un frasco de cristal topacio equipado con un adaptador LDPE para jeringas y cerrado mediante un tapón de rosca HDPE blanco-blanco a prueba de niños.

Cada frasco contiene 300ml de riluzol 5 mg/ml suspensión oral y se acondiciona junto con una jeringa dosificadora graduada

de plástico. La jeringa está graduada en mililitros hasta un máximo de 10ml.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Abrir el frasco, conectar la jeringa dosificadora al adaptador del frasco, invertirlo y manteniéndolo en esta posición, extraer lentamente el volumen de suspensión correspondiente a la dosis recomendada (10 ml corresponden a 50mg de riluzol).

Después de la administración de la suspensión, lavar cuidadosamente la jeringa con agua corriente.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE LA COMERCIALIZACIÓN

ITALFARMACO, S.A.

San Rafael, 3 – 28108 Alcobendas (Madrid). España

Tel.: 916572323

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE LA COMERCIALIZACIÓN

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

Febrero 2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2014