



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **5 2 4 4**

BUENOS AIRES, **28 JUL 2011**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-023685-10-2 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

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

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **5 2 4 4**

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

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

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 del Decreto 425/10.

5
-



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **5 2 4 4**

Por ello;

EL INTERVENTOR 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 ACTILUZOL y nombre/s genérico/s RILUZOL, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1, por BIOPROFARMA S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

57,
ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda:
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 5 2 4 4

CERTIFICADO Nº , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- 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 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscribáse en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III . Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-023685-10-2

DISPOSICIÓN Nº: **5 2 4 4**

DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°: **5 2 4 4**

Nombre comercial: ACTILUZOL.

Nombre/s genérico/s: RILUZOL.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: VICROFER S.R.L., SANTA ROSA N° 3676, SAN FERNANDO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: ACTILUZOL.

Clasificación ATC: N07X X02.

Indicación/es autorizada/s: está indicado para extender la vida o el tiempo hasta la ventilación mecánica en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica (ELA). El riluzol prolonga la supervivencia en 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

5

B



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

libres de traqueotomía.

Concentración/es: 50 mg de RILUZOL.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: RILUZOL 50 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2 mg, DIOXIDO DE TITANIO 1,42 mg, POLIETILENGLICOL 0,59 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 1,48 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 2 mg, FOSFATO DIBASICO DE CALCIO ANHIDRO 93 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 102 46 mg, COLORANTE AZUL N°1 0,074 mg, CROSCAMELOSA SODICA 7 mg, COPOVIDONA 1,30 mg, TRIGLICERIDO CAPRILICO / CAPRICO 0,25 mg, POLIDEXTROSA(1) 0,89 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC-PVDC INACTINICO.

Presentación: 30, 60 y 90 comprimidos recubiertos.

Contenido por unidad de venta: 30, 60 y 90 comprimidos recubiertos.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA CONTROLADA NO MAYOR A 25° C
PRESERVAR DE LA LUZ.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN N°: **5 2 4 4**

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



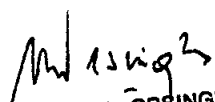
Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscrita en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº **5 2 4 4**


DR. OTTO A. ÖRSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-023685-10-2

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº **5244**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1. , por BIOPROFARMA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: ACTILUZOL.

Nombre/s genérico/s: RILUZOL.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: VICROFER S.R.L., SANTA ROSA Nº 3676, SAN FERNANDO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: ACTILUZOL.

Clasificación ATC: N07X X02.



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

Indicación/es autorizada/s: está indicado para extender la vida o el tiempo hasta la ventilación mecánica en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica (ELA). El riluzol prolonga la supervivencia en 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 libres de traqueotomía.

Concentración/es: 50 mg de RILUZOL.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: RILUZOL 50 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2 mg, DIOXIDO DE TITANIO 1,42 mg, POLIETILENGLICOL 0,59 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 1,48 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 2 mg, FOSFATO DIBASICO DE CALCIO ANHIDRO 93 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 102 46 mg, COLORANTE AZUL N°1 0,074 mg, CROSCAMELOSA SODICA 7 mg, COPOVIDONA 1,30 mg, TRIGLICERIDO CAPRILICO / CAPRICO 0,25 mg, POLIDEXTROSA(1) 0,89 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC-PVDC INACTINICO.

Presentación: 30, 60 y 90 comprimidos recubiertos.

Contenido por unidad de venta: 30, 60 y 90 comprimidos recubiertos.

Período de vida Útil: 24 meses.



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

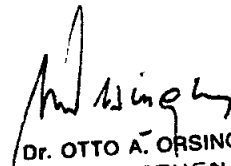
Forma de conservación: TEMPERATURA CONTROLADA NO MAYOR A 25° C
PRESERVAR DE LA LUZ.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

56380

Se extiende a BIOPROFARMA S.A. el Certificado N° _____, en la Ciudad
de Buenos Aires, a los _____ días del mes de **28 JUL 2011** de _____,
siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **5244**


DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

5244



PROYECTO DE RÓTULO

ACTILUZOL®

RILUZOL 50mg

Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina

Condición de expendio: Venta bajo receta.

Contenido por unidad de venta: 30 comprimidos recubiertos (#).

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

<i>Riluzol</i>	50 mg
Fosfato dibásico de calcio anhidro.....	93 mg
Celulosa microcristalina PH102.....	46 mg
Croscarmelosa sódica.....	7 mg
Dióxido de silicio coloidal.....	2 mg
Estearato de magnesio.....	2 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa.....	1,48 mg
Copovidona.....	1,30 mg
Polidextrosa.....	0,89 mg
Polietilenglicol.....	0,59 mg
Triglicérido Cáprico / Caprílico.....	0,25 mg
Dióxido de titanio.....	1,42 mg
Laca Azul N°1.....	0,074 mg

Lote:

Vencimiento:

Consérvese a temperatura ambiente inferior a 25°C. Proteger de la luz.

BIOPROFARMA S.A.
Andrés V. Argüello
CO-DIRECTORA TÉCNICA
FARMACÉUTICA
B.N. 15075

5 2 4 4



Posología y Administración: Ver prospecto adjunto.

MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

BIOPROFARMA S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD)

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Marina P. de Henrich, Farmacéutica y Bioquímica.

Tel: (54-11) 4016-6200

Fax: (54-11) 4016-6222

www.bioprofarma.com

Elaborado en Santa Rosa 3676 (B1644BVF), San Fernando, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Nota: Los envases conteniendo 60 y 90 comprimidos recubiertos, llevarán el mismo texto (#).

BIOPROFARMA S.A
Andrea V. Aigomado
CO-DIRECTORA TÉCNICA
FARMACÉUTICA
M.N. 15272

5244



PROYECTO DE PROSPECTO

ACTILUZOL®

RILUZOL 50 mg

Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina

Condición de expendio: Venta bajo receta.

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

<i>Riluzol</i>	50 mg
Fosfato dibásico de calcio anhidro.....	93 mg
Celulosa microcristalina PH102.....	46 mg
Croscarmelosa sódica.....	7 mg
Dióxido de silicio coloidal.....	2 mg
Estearato de magnesio.....	2 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa.....	1,48 mg
Copovidona.....	1,30 mg
Polidextrosa.....	0,89 mg
Polietilenglicol.....	0,59 mg
Triglicérido Cáprico / Caprílico.....	0,25 mg
Dióxido de titanio.....	1,42 mg
Laca Azul N°1.....	0,074 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

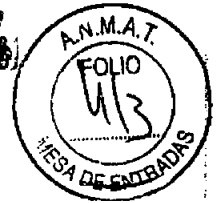
Neuroprotector.

Código ATC: N07X X02

BIOPROFARMA S.A
Andrea V. Arqumedo
CO-DIRECTORA TÉCNICA
FARMACÉUTICA

M.N. 15272

1



INDICACIONES

ACTILUZOL® está indicado para extender la vida o el tiempo hasta la ventilación mecánica en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica (ELA).

El riluzol prolonga 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 libres de traqueotomía.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Farmacología clínica

Mecanismo de acción: Si bien la etiología y la patogenia de la ELA no se encuentran completamente dilucidadas, existen varias hipótesis que pueden ofrecer algún tipo de respuesta, una de éstas se refiere a las neuronas motoras, que son más vulnerables por predisposición genética o factores ambientales, a la injuria por glutamato. En algunos casos familiares de ELA, se ha hallado una deficiencia enzimática en la superóxido dismutasa.


Se desconoce el mecanismo de acción del riluzol. Dentro de sus propiedades farmacológicas se incluyen las siguientes:

- un efecto inhibitorio sobre la liberación del glutamato.
- inactivación de los canales de sodio dependientes del voltaje.
- habilidad de interferir con los eventos intracelulares que siguen a la unión de los aminoácidos excitatorios sobre los transmisores.

Farmacocinética

La farmacocinética de riluzol fue evaluada en voluntarios masculinos sanos, 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.


BIOPROFARMA S.A
Andrea V. Argemondo
CO-DIRECTORA TÉCNICA
FARMACÉUTICA
M.N. 19272

5244



Con la 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 (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 ($C_{max} = 173 \pm 72$ 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 de alto contenido graso, disminuye el porcentaje y el grado de absorción, disminuyendo el área bajo la curva (ABC) en un 17% y los niveles máximos en sangre la 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 litros (3,4 l/kg).

El riluzol tiene una alta unión a proteínas plasmáticas, cercano al 97%, ligándose principalmente a la albúmina sérica y a las lipoproteínas.

Metabolismo

El riluzol sin modificar, es el principal componente que circula en plasma y es metabolizado extensamente por el citocromo P450, con la 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, 1 (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-hidroxiriluzol. Este último es el principal

5 2 4 4



metabolito activo del riluzol, que luego es rápidamente conjugado con glucorónidos.

Eliminación

La vida media de eliminación del riluzol es de 9 a 15 horas. 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 glucorónidos. Sólo el 2% de la dosis del riluzol fue recuperada en la orina como droga sin modificar.

Poblaciones especiales

Pacientes con deterioro hepático

El ABC del riluzol, luego de una dosis oral única de 50 mg, aumentó cerca de 1,7 veces en pacientes con deterioro hepático crónico leve (N = 6, Child - Pugh score A) y cerca de 3 veces en pacientes con insuficiencia hepática crónica moderada (N = 6; Child - Pugh score B), comparados contra voluntarios sanos (N = 12). No fueron estudiados los parámetros farmacocinéticos de riluzol en pacientes con deterioro hepático severo.

Pacientes con deterioro renal

No se describieron diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos entre pacientes con deterioro renal moderado (N = 5; aclaramiento de creatinina 10 - 50 ml/min), severo (N = 7; aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) y los voluntarios sanos (N = 12), luego de una dosis oral única de 50 mg de riluzol. No han sido estudiados los parámetros farmacocinéticos de riluzol en pacientes en hemodiálisis. No se han realizado estudios con dosis repetidas en este grupo de pacientes.

Edad

Los parámetros farmacocinéticos de riluzol, luego de múltiples dosis (4,5 días de terapia con 50 mg dos veces por día), no fueron afectados por la edad (pacientes \geq 70 años).



Sexo

No se han encontrado efectos de género sobre los parámetros farmacocinéticos del riluzol en sujetos sanos jóvenes o ancianos. Sin embargo, en un ensayo controlado contra placebo, donde entre otros parámetros se estudió el aclaramiento de riluzol, se halló que éste fue un 30% más bajo en mujeres (correspondiente a un incremento en el ABC de aproximadamente un 45%), comparado contra los pacientes varones. Sin embargo, en este ensayo clínico, no fueron reportados eventos adversos o favorables en relación al riluzol.

Tabaquismo

Los pacientes fumadores metabolizan al riluzol un 20% más rápido que los pacientes no fumadores. Este dato se basa, en los análisis farmacocinéticos poblacionales de 128 pacientes con ELA, de los cuales 19 fueron fumadores. Sin embargo, no es necesario ajustar la dosis en estos pacientes.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis diaria recomendada de ACTILUZOL® en adultos o ancianos es de 100 mg (50 mg cada 12 horas). Dosis diarias superiores no producen beneficios mayores.

El tratamiento con ACTILUZOL® sólo puede ser iniciado por médicos especialistas, expertos en el manejo de enfermedades motoras neuronales.

ACTILUZOL® debe ser ingerido al menos una hora antes, o dos horas después de las comidas para evitar una disminución en la biodisponibilidad de la droga.

Poblaciones especiales

Pacientes con deterioro de la función renal

No se recomienda el uso de ACTILUZOL® en pacientes con deficiencia en la función renal, pues no se han llevado a cabo en esta población estudios con dosis repetidas.

BIOPROFARMA S.A
Andrea V. Argomada
CO-DIRECTORA TÉCNICA
FARMACÉUTICA
M.N. 15272

5 2 4 4



CONTRAINDICACIONES

ACTILUZOL® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad severa al riluzol o a alguno de los componentes de la formulación.

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

Mujeres embarazadas o en el período de lactancia.

ADVERTENCIAS

Injuria hepática / Monitoreo bioquímico hepático

Riluzol debería ser prescrito con cuidado en pacientes con evidencia o historia de función hepática anormal, la que puede expresarse con anomalías significativas en los niveles séricos de transaminasas (ALAT, ASAT superiores en 3 veces el límite superior de normalidad), bilirrubina y/o gamma glutamil transferasa (γ GT). Un aumento por encima de los valores normales (especialmente en el caso de la bilirrubina) debería provocar la suspensión del ACTILUZOL®.

Riluzol, aún en pacientes sin una historia previa de enfermedad hepática, puede causar un incremento de los valores de aminotransferasas. La terapia debería ser discontinuada si los valores de ALAT son ≥ 5 veces el límite superior de normalidad (LSN) o si el paciente desarrolla ictericia.

Los máximos aumentos en los valores séricos de ALAT ocurrieron dentro de los tres meses luego del inicio de la terapia con riluzol y fueron generalmente transitorios cuando su valor es < 5 veces LSN. En ensayos, si los valores de ALAT fueron < 5 veces LSN, el tratamiento continuó y los valores de ALAT retornaron, usualmente, por debajo de 2 veces LSN dentro de dos a seis meses. La terapia debería discontinuarse si los valores de ALAT exceden 5 veces el LSN, habida cuenta que no hay experiencia con terapias en pacientes con ELA cuando los valores de ALAT exceden 5 veces el LSN. De forma infrecuente se puede observar ictericia. No existe experiencia con reducción de dosis o re exposición en pacientes que han desarrollado un incremento de ALAT a 5 veces el LSN. De cualquier forma, no se recomienda una nueva exposición a la droga.

BIOPROFARMASIA
Andrea V. Argomedo
CO-DIRECTORA TÉCNICA
FARMACÉUTICA
M.N. 15272



Neutropenia

Se han reportado casos de neutropenia con el uso de riluzol (recuento absoluto de neutrófilos menor a $500/\text{mm}^3$) (3/4000). Estos episodios fueron observados dentro de los dos primeros meses de terapia con riluzol. Los pacientes deberían ser informados de la importancia de reportar cualquier episodio febril a sus médicos tratantes. 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.

Enfermedad del intersticio pulmonar

Se han reportado casos de enfermedad pulmonar intersticial en pacientes que fueron tratados con riluzol, algunos de los cuales fueron severos. Luego, algunos de estos casos, fueron catalogados como pneumonitis por hipersensibilidad. De desarrollarse un cuadro de síntomas respiratorios como tos seca y/o disnea, debería solicitarse una placa radiográfica y en los casos que los hallazgos fueran sugestivos de enfermedad pulmonar del intersticio o pneumonitis por hipersensibilidad (por ejemplo: opacidades pulmonares difusas bilaterales), el riluzol debería ser discontinuado inmediatamente. En la mayoría de los reportes, los síntomas se resolvieron luego de la discontinuación de la droga y con tratamiento sintomático.

PRECAUCIONES

Uso en pacientes con enfermedad concomitante

Riluzol debería ser utilizado con precaución en aquellos pacientes con insuficiencia hepática concomitante. En algunos casos, riluzol puede provocar injuria hepática, la que se manifiesta con aumento de las enzimas hepáticas. Se desconocen los efectos de la injuria hepática sobre el metabolismo del riluzol.

Poblaciones especiales

Riluzol debería ser utilizado con precaución en pacientes ancianos, en los que la función hepática puede estar comprometida debido a la edad. Además, las mujeres



pueden tener una menor capacidad de metabolizar el riluzol en comparación con los varones.

Pruebas de laboratorio

Se deben solicitar valores de ALAT antes y durante el tratamiento con ACTILUZOL®. Los valores séricos de ALAT deben evaluarse mensualmente durante los primeros tres meses de terapia, cada tres meses durante el resto del primer año y luego en forma periódica. Deben evaluarse, los valores séricos de ALAT; con mayor frecuencia en pacientes que desarrollen niveles elevados de esta enzima.

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.

Interacciones

No se han realizado estudios clínicos para evaluar las interacciones de riluzol con otras drogas. Como sucede con todas las drogas, existe una potencial interacción por una variedad de mecanismos.

- Drogas hepatotóxicas

En los ensayos en pacientes con ELA se excluyeron aquellos con medicaciones concomitantes que fueran potencialmente hepatotóxicas (por ejemplo: allopurinol, metildopa, sulfasalazina, etc.). De acuerdo con esto, no hay información acerca de la seguridad de la administración de riluzol en conjunto con estas medicaciones. Si se administra riluzol en forma concurrente con medicaciones hepatotóxicas, se debe tener un especial cuidado.

- Drogas con alta unión a proteínas plasmáticas

El efecto del riluzol (más de 5 mcg/ml) sobre la warfarina (5 mcg/ml) no demostró desplazamiento de la warfarina. En cambio, la unión del riluzol a proteínas no se

5246



encuentra afectada por la adición de warfarina, digoxina, imipramina y quinina en altas dosis terapéuticas.

- Efecto de otras drogas sobre el metabolismo del riluzol

Estudios *in vitro*, donde se utilizaron preparados microsomales de hígado humano, sugirieron que la CYP 1A2 es la principal isoenzima involucrada en el metabolismo del riluzol. De esta manera, existen potenciales interacciones que pueden ocurrir cuando el riluzol se administra en forma concurrente con agentes que afectan la actividad de esa enzima. Los potenciales inhibidores de la CYP 1A2 (por ejemplo: cafeína, fenacetina, teofilina, amitriptilina y quinolonas) podrían reducir la tasa de eliminación del riluzol, mientras que los inductores de la CYP 1A2 (por ejemplo: humo del cigarrillo, alimentos asados al carbón, rifampicina y omeprazol) podrían incrementar la tasa de eliminación del riluzol.

- Efecto del riluzol sobre el metabolismo de otras drogas

Potenciales interacciones pueden ocurrir cuando el riluzol se administra en forma concomitante con otros agentes, que también se metabolizan primariamente por la CYP 1A2 (por ejemplo: teofilina, cafeína, y tacrina). Por el momento, se desconoce si el riluzol tiene algún potencial sobre la inducción enzimática en humanos.

Carcinogénesis, Mutagénesis y deterioro de la fertilidad

Riluzol no fue carcinogénico cuando se lo administró a ratones o ratas durante dos años con una dosis oral de 20 mg/kg y de 10 mg/kg, respectivamente. Esta dosis equivale aproximadamente a la máxima dosis humana sobre la base de mg/m².

El potencial genotóxico de riluzol fue evaluado en el test de Ames (bacterias), en el ensayo de mutación del linfoma de ratón (células L5178Y), en el test *in vitro* de aberración cromosómica en linfocitos humanos y en el ensayo *in vivo* citogenético en ratas e *in vivo* en el ensayo de micronúcleo de ratón en médula ósea. No hubo evidencia de potencial mutagénico o clastogénico en el test de Ames, el ensayo de linfoma de ratón o en ensayos *in vivo* de ratas y ratones. Hubo un resultado ambiguo en la respuesta clastogénica *in vitro* en el ensayo de aberración cromosómica, el cual no se reprodujo en un segundo ensayo realizado con

BIOPROFARMAS A

Andrea V. Arriaga
CO-DIRECTORA TÉCNICA
FARMACEUTICA
M.N. 10272

9



concentraciones iguales o mayores. Por estos motivos, no se considera al riluzol clastogénico en el ensayo de linfocitos humanos.

El N - hidroxiriluzol, el metabolito del riluzol con mayor actividad, puede causar daños cromosómicos *in vitro*, en el ensayo de linfoma de ratón y en el ensayo de micronúcleo, que utiliza la misma línea celular del linfoma de ratón (L5178Y). N-hidroxiriluzol no fue mutagénico en esta línea celular, cuando fue testado en el ensayo de mutación genética HPRT y fue negativo en el test de Ames (con o sin rata o hámster S9), en el ensayo de hepatocitos de rata (*in vitro*), el test de aberración cromosómica de linfocitos humanos y en el test (*in vivo*) del micronúcleo de médula ósea de ratón.

Riluzol produce un deterioro de la fertilidad cuando se lo administra a ratas machos y hembras antes y durante el apareamiento a una dosis oral de 15 mg/kg o 1,5 veces la dosis máxima diaria basándose en mg/m².

Embarazo

No se debe utilizar el riluzol en mujeres embarazadas.

En los estudios en ratas se detectó que C¹⁴ - 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 riluzol en mujeres que amamantan.

En los estudios en ratas se detectó C¹⁴-riluzol en la leche. No se tiene conocimiento si el riluzol se excreta en la leche materna.

**Uso pediátrico**

No se recomienda el uso del riluzol en niños, dado que no se han establecido la seguridad y eficacia de la administración de riluzol en ningún proceso neurodegenerativo que ocurra en niños y adolescentes.

Ancianos

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

REACCIONES ADVERSAS

Los efectos indeseables establecidos en orden de frecuencia se listan debajo de acuerdo a la siguiente convención:

Muy común: ($\geq 1/10$)

Común: ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco común: ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raro: ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raro: ($< 1/10.000$)

No conocido: no puede ser estimado con los datos disponibles.

Las reacciones adversas relatadas con más frecuencia en estudios en fase III llevado a cabo en pacientes portadores de ELA tratados con riluzol fueron: astenia, náuseas y alteraciones de los test de funcionamiento hepático.

Trastornos cardíacos:

Común: taquicardia.

Trastornos hemáticos y del sistema linfático:

Poco común: anemia

No conocido: neutropenia severa.

Trastornos del sistema nervioso:

Común: cefalea, mareos, parestesias orales, somnolencia

Trastornos gastrointestinales:

Muy común: náuseas

5244



Común: diarrea, dolor abdominal, vómitos

Poco común: pancreatitis

Trastornos generales y condicionados por el sitio de administración:

Muy común: astenia

Común: dolor

Trastornos del sistema inmune:

Poco común: reacción anafilactoidea, angioedema

Trastornos hepato biliares:

Muy común: anormalidades en las pruebas de funcionalismo hepático. Aumento de la ALAT, usualmente se presenta dentro de los 3 meses de comenzar la terapia con riluzol, usualmente fue de carácter transitorio y los niveles retornaron por debajo de 2 veces el límite normal alto (LNA), luego de 2 a 6 meses de continuar el tratamiento. Esas elevaciones podrían estar asociadas con ictericia. En pacientes con incrementos de ALAT superiores a 5 veces el LNA, el tratamiento fue discontinuado y los niveles retornaron a menos de 2 veces el LNA, el tratamiento fue discontinuado y los niveles retornaron a menos de 2 veces el LNA dentro de los 2 a 4 meses.

No conocido: hepatitis.

Trastornos del sistema respiratorio:

Poco común: enfermedad pulmonar intersticial.

SOBREDOSIFICACIÓN

No existe un antídoto específico para el tratamiento de la sobredosis de riluzol, ni tampoco información para la terapia de esta sobredosis. En el caso de sobredosis, el tratamiento con riluzol debería ser discontinuado en forma inmediata. La experiencia de sobredosis de riluzol en humanos es limitada. Se han reportado en casos aislados: síntomas neurológicos y psiquiátricos, encefalopatía tóxica aguda con estupor, coma y metahemoglobinemia. La terapia debe ser de soporte y destinada a aliviar los síntomas.

BIOPROFARMA S.A.
Andrea V. Argoneda
CO-DIRECTORA TÉCNICA 12
FARMACÉUTICA
M.N. 15272

5244



La metahemoglobinemia severa puede ser rápidamente reversible con el tratamiento con azul de metileno. La dosis oral media letal es de 94 mg/kg y de 39 mg/kg para ratones y ratas macho, respectivamente.

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 A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

Hospital Fernández: (011) 4808-2655/ 4801-7767

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 30, 60 y 90 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Consérvese a temperatura ambiente inferior a 25°C. Proteger de la luz.

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

MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

BIOPROFARMA S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD)

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Marina P. de Henrich, Farmacéutica y Bioquímica.

Tel: (54 11) 4016-6200

Fax: (54 11) 4016-6222

www.bioprofarma.com

Elaborado en Santa Rosa 3676 (B1644BVF), San Fernando, Provincia de Buenos Aires.

BIOPROFARMA S.A.
Andrea V Argomedo 13
CO-DIRECTORA TÉCNICA
FARMACÉUTICA
M.N. 15272

5244



**Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°:**

Prospecto Aprobado por la ANMAT Disp. N°:

Última revisión:

CA
BIOPROFARMA S.A
Andrea V. Argomedo 14
CO-DIRECTORA TÉCNICA
FARMACÉUTICA
M.N. 15072