

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITA'

Ridaura 3 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALI-QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene: auranofin 3 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Comprese rivestite con film

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Ridaura è indicato nel trattamento dell'artrite reumatoide nell'adulto.

Come farmaco che modifica il decorso della malattia, Ridaura può prevenire o ridurre il conseguente danno alle articolazioni.

Il massimo beneficio di Ridaura è ottenuto quando la terapia viene iniziata prima che si manifestino le alterazioni distruttive delle strutture articolari, poichè non è in grado di riparare il danno già causato dall'artrite reumatoide; pur tuttavia è in grado di arrecare un significativo beneficio a pazienti con danni alle articolazioni prevenendo l'ulteriore progredire della malattia.

Ridaura non è indicato nelle artropatie "non reumatoidi" come ad esempio l'osteoartrosi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il dosaggio per gli adulti è di 6 mg/die per via orale in un'unica somministrazione con 2 compresse da 3 mg al mattino o alla sera, durante il pasto.

Ridaura può anche essere somministrato due volte al dì con 1 compressa da 3 mg alla prima colazione e 1 a cena.

Ridaura può essere prescritto con farmaci antiinfiammatori/analgesici come parte di un programma terapeutico globale. Ridaura è stato usato anche con successo con corticosteroidi a bassi dosaggi.

La terapia concomitante risulta efficace in particolar modo durante le prime settimane di trattamento con Ridaura prima che sia comparso del tutto il suo effetto terapeutico.

Nei pazienti che non hanno risposto soddisfacentemente alla terapia con 6 mg/die di Ridaura per 4-6 mesi, il dosaggio può essere aumentato a non più di 9 mg al dì, assumendo una compressa di Ridaura 3 volte al dì, ad ogni pasto.

Studi clinici hanno dimostrato che pazienti trattati con oro parenterale possono iniziare il trattamento con Ridaura senza un periodo di "washout".

L'esperienza sull'uso di Ridaura nei bambini è limitata (vedere paragrafo 4.4)

4.3. Controindicazioni

Ridaura non deve essere prescritto a pazienti con insufficienza renale progressiva o con gravi malattie epatiche in fase attiva o a pazienti con anamnesi di episodi tossici a carico del midollo osseo.

Se ne sconsiglia l'impiego in età pediatrica durante la gravidanza e l'allattamento.

Ridaura è controindicato nei casi di ipersensibilità o tossicità accertata o pregressa verso i sali d'oro ed altri metalli pesanti, le cui manifestazioni in genere sono rappresentate da: enterocolite, fibrosi polmonare, dermatite esfoliativa.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Le reazioni avverse riscontrate con Ridaura sono meno numerose e meno gravi di quelle provocate dai sali d'oro iniettabili.

Ridaura deve essere usato con cautela nei pazienti affetti da malattie infiammatorie intestinali a causa della possibile insorgenza di diarrea e quindi ulteriore irritazione dell'intestino, nei pazienti con anamnesi di atopia poichè può provocare pemfigo e rash cutanei durante il trattamento e nei pazienti con precedenti di fenomeni tossici gravi causati da sali di oro iniettabili o da altri metalli pesanti.

Come tutti i metalli pesanti, incluso l'oro, nel ratto è stata osservata cariomegalia dell'epitelio tubolare renale. Questa nefropatia dovuta ai metalli pesanti è specifica per i roditori, ma non ha riscontro nell'uomo.

Si raccomanda, prima di iniziare la terapia con Ridaura, di effettuare l'analisi completa del sangue con formula leucocitaria, conta delle piastrine e dosaggio delle proteine urinarie, determinazione delle transaminasi e della fosfatasi alcalina.

E' opportuno ripetere durante il trattamento, ad intervalli regolari, almeno l'esame del quadro ematologico ed il dosaggio delle proteine urinarie: mensilmente, durante il primo anno di trattamento, e ogni due-tre mesi successivamente.

Se si evidenziano segni di tossicità da sali d'oro, auranofin e/o la terapia concomitante potenzialmente causa di tali sintomi, deve essere sospesa. Una volta che i sintomi siano scomparsi o si sia rilevata una diversa causa, auranofin può essere reinserito con cautela, cominciando con una dose inferiore rispetto a quella utilizzata al momento della sospensione della terapia. La terapia con Auranofin non deve essere ripristinata se la reazione è stata grave dal punto di vista clinico o indicativa di ipersensibilità.

Auranofin deve essere utilizzato con cautela in pazienti con: compromissione renale, disfunzione epatica, infiammazione del tratto intestinale, precedenti reazioni atopiche, anamnesi positiva per soppressione del midollo osseo o per terapia con farmaci che possono causarla.

Non può essere esclusa durante il trattamento la possibilità che si depositino microscopiche particelle d'oro negli occhi che potrebbero determinare cheratite o ulcera corneale. Pertanto durante il primo anno di trattamento si consigliano esami oculistici circa ogni 4 mesi (vedere paragrafo 4.8).

Si consiglia di limitare l'esposizione ai raggi ultravioletti.

Si raccomanda di avvisare il paziente di segnalare prontamente qualsiasi sintomo di tossicità da assunzione di sali d'oro, in particolare rash, vesciche, mucositi, diarrea che persista per più giorni o interferisca con l'attività quotidiana, ematuria o altri sanguinamenti ed ecchimosi inusuali.

Dal momento che Ridaura contiene lattosio, particolare attenzione deve essere utilizzata in pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, con deficit di Lapp-lattasi, o con malassorbimento di glucosio/galattosio.

Uso pediatrico. Ridaura non è stato ancora studiato a fondo nel trattamento dell'artrite reumatoide giovanile e per tale motivo non se ne può raccomandare l'impiego in età pediatrica.

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Non sono disponibili dati specifici sulle interazioni di auranofin tuttavia deve essere considerato il teorico potenziale di interazione con terapie a base di sali d'oro sia orali che parenterali. Una terapia concomitante con antagonisti dei metalli e con farmaci con potenziale tossicità renale o ematica (aminoglicosidi, amfotericina B, penicillina, fenilbutazone, fenitoina, sulfonamidi,

antinfiammatori non steroidei (FANS), aciclovir e alcool) deve essere somministrata con cautela. I farmaci che hanno effetti sulla motilità gastrointestinale e quelli che hanno un forte legame con le proteine plasmatiche possono alterare rispettivamente l'assorbimento di auranofin e il suo legame con le proteine.

Ridaura non è stato somministrato contemporaneamente ad altri farmaci che modificano l'evoluzione dell'artrite reumatoide (penicillamina, levamisolo e antimalarici) o in concomitanza ad alte dosi di corticosteroidi, pertanto non può essere raccomandato l'uso concomitante.

4.6. Gravidanza e allattamento

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di auranofin in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva con effetti teratogeni in alcune specie animali e pertanto non deve essere normalmente usato in gravidanza se non vi sia un potenziale beneficio per la madre tale da giustificare i potenziali rischi per il feto.

Nella somministrazione di auranofin in donne in età fertile deve essere tenuta in considerazione la prolungata eliminazione dell'oro dopo il trattamento (6 mesi).

Non è noto se Ridaura sia escreto nel latte materno. Si raccomanda pertanto di interrompere l'allattamento durante la somministrazione.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Ridaura può causare cefalea e vertigini, pertanto occorre prestare attenzione durante la guida di veicoli e l'uso di macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

Le reazioni avverse registrate durante gli studi clinici con Ridaura sono risultate prevalentemente a carico del tratto gastrointestinale, della cute e delle mucose.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Una modesta anemia si è manifestata in qualche paziente nelle prime fasi della terapia. In nessun caso si è reso necessario interrompere il trattamento.

Diminuzioni occasionali del numero dei leucociti e delle piastrine sono state riscontrate durante il trattamento con Ridaura, ma si sono sempre verificate come fenomeni isolati.

In associazione con l'uso di auranofin si sono verificati rari casi di trombocitopenia, leucopenia e anemia aplastica. Alcuni di questi casi sono risultati importanti ed hanno richiesto l'interruzione del trattamento. La maggior parte dei pazienti nei quali si sono verificati tali effetti indesiderati erano in terapia con farmaci noti per essere associati a trombocitopenia. Il verificarsi di porpora, ecchimosi o petecchia è segnale della presenza di trombocitopenia e può indicare la necessità di una ulteriore valutazione della conta piastrinica.

E' stato segnalato anche un caso di aplasia eritrocitaria.

Patologie del sistema nervoso

Sono stati riportati rari casi di cefalea, vertigine e lesioni ai nervi periferici (neuropatie periferiche).

Patologie dell'occhio

Sono stati registrati casi di depositi di particelle d'oro negli occhi, nel cristallino o nelle cornee di pazienti trattati con auranofin. Tali depositi non hanno provocato nessuna patologia dell'occhio né compromissione della vista e sono scomparsi da tre a sei mesi dopo la sospensione della terapia.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Sono stati segnalati casi di polmonite interstiziale.

Patologie gastrointestinali

Inconsistenza delle feci o diarrea, di natura modesta e transitoria, è stata riportata in modo relativamente frequente. Se ciò si verificasse in modo più severo e prolungato, può risultare utile un trattamento sintomatico.

Tali episodi possono comparire associati a dolore addominale, nausea o ad altri sintomi gastrointestinali. Raramente, tuttavia, si rende necessaria l'interruzione del trattamento. Durante la terapia con auranofin sono stati segnalati casi di enterocolite e di colite.

Patologie renali e urinarie

Raramente si è osservata proteinuria transitoria e anomalie nei test di funzionalità renale (azotemia, creatinina e acido urico). Sono stati segnalati inoltre casi di glomerulonefrite membranosa e sindrome nefrotica. Nel caso in cui la proteinuria aumenti significativamente, si raccomanda un controllo periodico; se il valore supera 1g/die il trattamento dovrebbe essere sospeso.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Durante la terapia con Ridaura possono verificarsi esantemi cutanei. Normalmente essi sono di modesta gravità e solo raramente è necessaria l'interruzione della terapia. Sono stati anche riportati prurito, stomatite, congiuntive, alopecia reversibile, pemfigo.

Patologie epatobiliari

Durante il trattamento con Ridaura sono state osservate modeste e transitorie anomalie nei test di funzionalità epatica (transaminasi e fosfatasi alcalina).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili

4.9. Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio accidentale si consiglia un'immediata induzione del vomito e lavanda gastrica.

Come in casi di grave tossicità indotta da composti dell'oro somministrati per via parenterale, anche con auranofin potrebbero essere utilizzati agenti chelanti. L'oro assunto mediante la somministrazione di auranofin non sembra essere rimosso in misura apprezzabile dalla emodialisi.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

Categoria farmacoterapeutica: preparati a base di oro, codice ATC: M01CB03

5.1. Proprietà farmacodinamiche

L'efficacia di Ridaura come farmaco che modifica il decorso dell'artrite reumatoide è legata più ad un'azione sul sistema immunitario che sul processo flogistico in senso stretto; esso infatti aumenta l'immunità mediata da cellule tramite una stimolazione selettiva dei linfociti T (suppressor e effector).

In vitro esso inibisce la liberazione di enzimi lisosomiali (3-glucuronidasi e lisozima) dai leucociti di ratto senza avere effetto citotossico in quanto mantiene inalterata la reattività dei gruppi sulfidrilici a differenza dell'oro parenterale.

Meccanismo d'azione

Nonostante il meccanismo di azione non sia stato ancora completamente chiarito, auranofin manifesta molteplici attività antinfiammatorie, antiartitiche ed immunoregolatrici, alcune delle quali caratteristiche di auranofin. Tali attività contribuiscono alla globalità della risposta terapeutica.

Queste proprietà comprendono: stimolazione dell'immunità cellulo-mediata, soppressione della sintesi delle immunoglobuline e della citotossicità anticorpo-dipendente, soppressione dei radicali superossido derivanti dalla catena ossidativa respiratoria, inibizione del rilascio degli enzimi lisosomiali e della secrezione di eicosanoidi infiammatori da parte dei neutrofili, inibizione dell'aggregazione piastrinica, della produzione della serotonina e dell'attività della proteinchinasi C in vitro, soppressione selettiva della funzione dei macrofagi, inibizione della secrezione dell'interleuchina da parte dei T-linfociti, inibizione della neovascolarizzazione che può ridurre

l'infiammazione attraverso l'inibizione dell'infiltrazione delle cellule mononucleate e la proliferazione del tessuto sinoviale.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

I dati sull'animale dimostrano che Ridaura viene assorbito nell'intero tratto gastrointestinale.

Dopo somministrazione nell'uomo di una singola dose di 6 mg per via orale di farmaco marcato il picco plasmatico di oro radioattivo, pari a 23 mcg%, viene raggiunto dopo 102 minuti. Quasi il 50% dell'oro si lega alle cellule ematiche. Ridaura viene principalmente escreto tramite le feci (84-92%), mentre l'escrezione urinaria è del 9-17%.

In uno studio è stato ritrovato dopo 10 giorni, il 95% della dose somministrata, il 76% nelle feci (72% in 4 giorni), il 4% nelle urine ed il 15% è stato assorbito.

Il materiale assorbito è stato poi eliminato lentamente, in questo modo dopo 100 giorni dall'assunzione rimane nel corpo meno del 5% della dose e dopo 6 mesi soltanto l'1%. Questi dati sono in contrasto con quelli dei sali d'oro somministrati per via parenterale. Durante il trattamento a lungo termine con Ridaura, le concentrazioni sieriche di oro raggiungono un livello costante dopo circa 12 settimane e rimangono stabili, mantenendo costante la dose. Con Ridaura alla dose di 6 mg/die sono stati osservati livelli medi sierici di oro pari a 0,63 mcg/ml (0,30-1,20).

Le concentrazioni sieriche sono proporzionali alla dose, ma non vi è correlazione fra i livelli ematici di oro ed il grado di efficacia o sicurezza terapeutica. Il rilascio di enzimi lisosomiali viene inibito in misura dose-dipendente anche nei linfociti umani esposti al complesso immunitario IgG-fattore reumatoide responsabile appunto di tale liberazione.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Gli studi di tossicità acuta condotti sul topo e sul ratto hanno permesso di valutare la DL50 che, dopo somministrazione orale, è intorno ai 300 mg pari a circa 90 mg di oro.

Dopo somministrazione per via parenterale la DL50 si è dimostrata invece circa 10 volte inferiore.

Tossicità subacuta: diminuzione di peso corporeo, intolleranza gastro-intestinale, aumento della salivazione e diminuzione dell'emoglobina sono stati osservati in cani trattati con dosi comprese tra gli 1,8 fino a 18 mg/kg/die somministrati per via orale, con andamento dose-dipendente.

Come tutti i metalli pesanti, incluso l'oro, nel ratto è stata osservata cariomegalia dell'epitelio tubolare renale.

Infatti, studi nei ratti hanno dimostrato che auranofin può causare lesioni renali dose-correlate a dosi molto alte ed è stata riscontrata una aumentata incidenza di nefropatie da metalli pesanti (tumori renali). Le lesioni renali nei ratti trattati con auranofin sono risultate identiche dal punto di vista istologico a quelle viste sia nei ratti del gruppo controllo che in quelli trattati con sale d'oro del sodio tiomalato. Questa nefropatia dovuta ai metalli pesanti è specifica per i roditori, ma non ha riscontro nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Lista degli eccipienti

Lattosio, cellulosa microcristallina, magnesio stearato, sodio carbossimetilamido; eccipienti per rivestimento:

ipromellosa, glicole propilenico, E171, E172.

6.2. Incompatibilità

Nessuna

6.3. Periodo di validità

3 anni

6.4. Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare nella confezione originale

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Blister PVC/ alluminio. 15 compresse in ogni blister. 2, blister in ogni astuccio
Confezioni da 30 compresse film rivestite

6.6. Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Non pertinente

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Astellas Pharma S.p.A. - Via delle Industrie 1 – 20061 Carugate (Milano)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC 025189010.

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Registrazione 18 febbraio 1984 – Rinnovo autorizzazione 1 giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO