

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Riluzolo ESP Pharma 50 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg di riluzolo.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestite con film

Compresse rivestite con film di colore da bianco a crema, ovali e biconvesse con RL50 impresso su di un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Riluzolo ESP Pharma è indicato per prolungare la vita o posticipare il ricorso alla ventilazione assistita dei pazienti affetti da sclerosi laterale amiotrofica (SLA).

Alcuni studi clinici hanno dimostrato che il riluzolo prolunga la sopravvivenza in pazienti con SLA (vedere paragrafo 5.1). La sopravvivenza è stata definita considerando i pazienti viventi non sottoposti ad intubazione per ventilazione meccanica e non tracheotomizzati.

Non è stato evidenziato un effetto terapeutico di riluzolo sulla funzionalità motoria e polmonare, sulle fascicolazioni, sulla forza muscolare e sui sintomi motori. Il riluzolo non si è dimostrato efficace negli stadi più avanzati della SLA.

La sicurezza e l'efficacia di riluzolo sono state studiate solo nella SLA. Pertanto, il riluzolo non deve essere usato in pazienti con altre malattie del motoneurone.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Riluzolo ESP Pharma deve essere iniziato da medici specialisti con esperienza nel trattamento di malattie del motoneurone.

Negli adulti o negli anziani, la dose giornaliera raccomandata è di 100 mg (50 mg ogni 12 ore). Non ci si aspetta un significativo aumento del beneficio utilizzando dosi giornaliere maggiori.

Popolazioni speciali

Bambini: Il riluzolo non è raccomandato per il trattamento dei bambini, poichè la sicurezza e l'efficacia di riluzolo nei processi neurodegenerativi dei bambini o degli adolescenti non sono state studiate.

Pazienti con compromissione della funzionalità renale: Non si raccomanda l'uso di riluzolo in pazienti con ridotta funzionalità renale, poiché non sono stati condotti studi con somministrazioni ripetute del farmaco in questo tipo di popolazione (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti anziani: sulla base dei dati di farmacocinetica, non sono indicate modalità particolari per l'utilizzo di riluzolo in questa popolazione.

Pazienti con ridotta funzionalità epatica: (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Malattie epatiche o livelli basali di transaminasi maggiori di 3 volte il limite superiore di normalità.

Gravidanza o allattamento.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Compromissione della funzionalità epatica:

Il riluzolo deve essere prescritto con cautela in pazienti con anamnesi di ridotta funzionalità epatica o in pazienti con lieve aumento delle transaminasi sieriche (ALT/SGPT; AST/SGOT fino a 3 volte il limite superiore dei livelli normali (LSN)), della bilirubina e/o della gamma- glutamil transferasi (GGT).

L'aumento dei valori basali di diversi parametri di funzionalità epatica (in particolar modo elevati valori di bilirubina) deve precludere l'utilizzo di riluzolo (vedere paragrafo 4.8).

Si raccomanda, prima e durante la terapia con riluzolo, di controllare le transaminasi sieriche compresa l'ALT a causa del rischio di epatite. L'ALT deve essere controllato mensilmente durante i primi 3 mesi di trattamento, trimestralmente durante i mesi successivi del primo anno e, poi, periodicamente. Nei pazienti con livelli elevati di ALT, i controlli sierici dovrebbero essere effettuati più frequentemente.

Se i livelli di ALT aumentano fino a 5 volte il livello superiore della norma (LSN), il trattamento con riluzolo deve essere sospeso. Non vi è esperienza con riduzione del dosaggio o ripetizione del trattamento in pazienti che hanno sviluppato un aumento dei livelli di ALT fino a 5 volte il LSN. Per questo tipo di pazienti si sconsiglia una ri-somministrazione di riluzolo.

Neutropenia:

I pazienti devono essere avvertiti di avvisare il proprio medico in caso di comparsa di febbre. La segnalazione di febbre deve indurre il medico ad effettuare un controllo della conta dei globuli bianchi e ad interrompere la terapia con riluzolo in caso di neutropenia (vedere paragrafo 4.8).

Malattia polmonare interstiziale

Sono stati riferiti casi di malattia polmonare interstiziale in pazienti trattati con riluzolo, alcuni dei quali gravi (vedere paragrafo 4.8). Se si sviluppano sintomi respiratori quali tosse secca e/o dispnea, è necessario effettuare una radiografia toracica, e in caso di risultati indicativi di malattia polmonare interstiziale (ossia opacità polmonare diffusa bilaterale), bisogna interrompere immediatamente il riluzolo. Nella maggior parte dei casi riportati, i sintomi si sono risolti dopo l'interruzione del farmaco e il trattamento sintomatico.

Compromissione della funzionalità renale:

Non sono stati condotti studi con somministrazioni ripetute del farmaco in pazienti con funzionalità renale compromessa (vedere paragrafo 4.2).

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati eseguiti studi clinici di valutazione delle interazioni di riluzolo con altre specialità medicinali.

Studi *in vitro* su preparazioni di microsomi epatici umani hanno stabilito che il principale isoenzima coinvolto nel metabolismo ossidativo iniziale del riluzolo è il CYP 1A2. Gli inibitori dell'enzima CYP 1A2 (es. caffeina, diclofenac, diazepam, nicergolina, clomipramina, imipramina, fluvoxamina, fenacetina, teofillina, amitriptilina, e chinoloni) possono potenzialmente rallentare la velocità di eliminazione del riluzolo, mentre gli induttori del CYP 1A2 (es. fumo di sigaretta, cibi cotti alla brace, rifampicina e omeprazolo) possono aumentare la velocità di eliminazione del riluzolo.

4.6 Gravidanza e allattamento

Riluzolo ESP Pharma è controindicato (vedere paragrafo 4.3) durante la gravidanza (vedere paragrafo 5.3). Non vi è esperienza clinica con l'uso di riluzolo in donne in gravidanza.

Riluzolo ESP Pharma è controindicato (vedere paragrafo 4.3) durante l'allattamento (vedere paragrafo 5.3). Non è noto se il riluzolo viene escreto nel latte materno.

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

I pazienti devono essere avvisati circa la potenziale comparsa di capogiri o vertigini e, si deve quindi consigliare di non guidare e utilizzare macchinari qualora tali sintomi dovessero apparire.

Non sono stati condotti studi relativamente alla capacità di guidare veicoli e sull'utilizzo di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Negli studi clinici di fase III condotti su pazienti con SLA in trattamento con riluzolo, gli effetti indesiderati più comunemente segnalati sono stati astenia, nausea, alterazioni dei parametri di funzionalità epatica.

Gli effetti indesiderati elencati per frequenza sono riportati di seguito, usando la seguente convenzione: Molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rari (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molto rari ($< 1/10.000$), non noti (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non comuni: anemia

Non nota: Grave neutropenia (vedere paragrafo 4.4)

Disturbi del sistema immunitario

Non comuni: Reazione anafilattoide, angioedema

Patologie del sistema nervoso

Comuni: Cefalea, capogiri, parestesia orale e sonnolenza

Patologie cardiache

Comuni: tachicardia

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comuni: malattia polmonare interstiziale (vedere paragrafo 4.4)

Patologie gastrointestinali

Molto comuni: Nausea

Comuni: Diarrea, dolore addominale, vomito

Non comuni: pancreatite

Patologie epatobiliari

Molto comuni: Alterazioni ai test di funzionalità epatica*. Di norma entro 3 mesi dall'inizio della terapia con riluzolo sono stati osservati aumenti dei livelli di alanina-aminotransferasi (ALT); si è trattato di norma di aumenti transitori che sono scesi a due volte il limite superiore dei livelli normali (LSN) dopo 2-6 mesi di trattamento continuato. Si è potuto associare questi aumenti a ittero. In pazienti (n = 20) coinvolti in studi clinici, i cui livelli di ALT sono aumentati oltre 5 volte il livello superiore della norma (LSN), il trattamento è stato sospeso e nella maggior parte dei casi i livelli sono ritornati a valori 2 volte inferiori rispetto al LSN entro 2-4 mesi (vedere paragrafo 4.4).

Non nota: epatite

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comuni: astenia

Comuni: Dolore

* i dati dello studio indicano che i pazienti asiatici possono essere maggiormente sensibili a manifestare alterazioni dei test di funzione epatica – 3,2% (194/5995) di pazienti asiatici e 1,8% (100/5641) di pazienti caucasici.

4.9 Sovradosaggio

In casi isolati sono stati osservati sintomi neurologici e psichiatrici, encefalopatia tossica acuta con stupore, coma e metemoglobinemia .

Non sono disponibili né un antidoto specifico né informazioni relative al trattamento di un sovradosaggio di riluzolo.

In caso di sovradosaggio il trattamento è sintomatico e di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri farmaci del sistema nervoso, codice ATC: N07XX02.

Benché la patogenesi della SLA non sia completamente chiarita, si ipotizza in questa patologia un ruolo del glutammato (il principale neurotrasmettitore eccitatorio del sistema nervoso centrale) nella morte cellulare.

Si ipotizza che il riluzolo agisca inibendo l'attività del glutammato. Il meccanismo d'azione non è chiaro.

Studi clinici

In uno studio, 155 pazienti sono stati randomizzati ad assumere 100 mg/die di riluzolo (50 mg due volte al giorno) o placebo e sono stati controllati per 12-21 mesi. Nei pazienti che ricevevano riluzolo è stato osservato un prolungamento significativo della sopravvivenza, come definita nel secondo paragrafo della sezione 4.1, rispetto a quelli in trattamento con placebo. Il tempo mediano di sopravvivenza è stato di 17,7 mesi verso 14,9 mesi per riluzolo e placebo, rispettivamente.

In uno studio di dose-ranging, 959 pazienti affetti da SLA sono stati randomizzati ad uno dei 4 gruppi di trattamento: riluzolo 50, 100, 200 mg/die, o placebo e sono stati controllati per 18 mesi. Nei pazienti trattati con riluzolo alla dose di 100 mg/die, la sopravvivenza era significativamente maggiore rispetto al gruppo che aveva ricevuto placebo. Dal punto di vista statistico l'effetto di 50 mg/die non è stato significativamente diverso rispetto al placebo, mentre l'efficacia di 200 mg/die è risultata sostanzialmente comparabile a quella della dose 100 mg/die. Il tempo di sopravvivenza mediano si avvicinava a 16,5 mesi vs. 13,5 mesi per riluzolo 100 mg/die e placebo, rispettivamente.

In uno studio a gruppi paralleli, volto a verificare l'efficacia e la sicurezza di riluzolo in pazienti in stadio avanzato della malattia, la sopravvivenza e la funzionalità motoria del gruppo trattato con riluzolo non sono

risultate significativamente differenti rispetto al gruppo trattato con placebo. In questo studio la maggior parte dei pazienti aveva una capacità vitale inferiore al 60%.

In uno studio su pazienti giapponesi in doppio cieco controllato verso placebo della durata di 18 mesi, volto a valutare l'efficacia e la sicurezza del riluzolo, 204 pazienti sono stati randomizzati ad assumere 100 mg/die di riluzolo (50 mg due volte al giorno) o placebo. In questo studio l'efficacia terapeutica è stata valutata misurando: la capacità di deambulazione autonoma, la perdita di funzione limbica superiore, il ricorso alla tracheostomia ed alla ventilazione artificiale, il ricorso alla alimentazione tramite sondino gastrico, o decesso. La sopravvivenza dei pazienti non tracheostomizzati trattati con riluzolo è risultata non differire significativamente rispetto alla sopravvivenza dei pazienti trattati con placebo. Tuttavia, si deve notare che la potenza dello studio, cioè la capacità di evidenziare differenze statisticamente significative tra i gruppi di trattamento, era bassa. La meta-analisi basata su questo studio e su quelli in precedenza descritti ha mostrato un effetto meno evidente sulla sopravvivenza per i pazienti trattati con riluzolo rispetto al placebo, pur rimanendo le differenze statisticamente significative.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di riluzolo è stata valutata in volontari maschi sani dopo una singola somministrazione orale di dosi da 25 a 300 mg e dopo somministrazioni ripetute orali da 25 a 100 mg b.i.d. I livelli plasmatici aumentano proporzionalmente alla dose ed il profilo farmacocinetico è dose-dipendente. Dopo somministrazioni ripetute (10 giorni di trattamento con 50 mg/b.i.d.), si ha un accumulo di Riluzolo immodificato nel plasma di circa 2 volte e il raggiungimento dello steady state avviene entro 5 giorni.

Assorbimento

Il riluzolo viene rapidamente assorbito dopo somministrazione orale e raggiunge concentrazioni plasmatiche massime entro 60-90 minuti ($C_{max} = 173 \pm 72$ (DS) ng/ml). Circa il 90% della dose viene assorbita e la biodisponibilità assoluta di riluzolo è del 60 ± 18 %.

Velocità e percentuale di assorbimento sono ridotte quando riluzolo viene somministrato in concomitanza di pasti ricchi in grassi (diminuzione della C_{max} del 44%, diminuzione della AUC del 17%).

Distribuzione

Il riluzolo è ampiamente distribuito nell'organismo ed è stato dimostrato che attraversa la barriera ematoencefalica. Il volume di distribuzione di riluzolo è circa 245 ± 69 l (3,4 l/kg). Riluzolo è legato per circa il 97% alle proteine e si lega principalmente alla albumina sierica e alle lipoproteine.

Metabolismo

Il riluzolo immodificato è il principale componente plasmatico e viene per lo più metabolizzato dal citocromo P450 e successivamente coniugato con l'acido glucuronico. Studi in vitro, impiegando preparazioni di tessuto epatico umano, hanno dimostrato che il citocromo P450 1A2 è il principale isoenzima coinvolto nel metabolismo del riluzolo. I metaboliti identificati nelle urine sono tre derivati fenolici, un ureido-derivato e riluzolo immodificato.

La via metabolica primaria per riluzolo è l'iniziale ossidazione da parte del citocromo P450 1A2 che produce l'N-idrossi-riluzolo (RPR112512), il principale metabolita attivo di riluzolo. Questo metabolita è rapidamente coniugato attraverso il meccanismo dei glucuronidi ad O- ed N- glucuronide.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione varia da 9 a 15 ore. Il riluzolo viene eliminato principalmente attraverso le urine. L'escrezione totale urinaria copre il 90% della dose. Più dell'85% dei metaboliti urinari sono in forma glucuronata. Solo il 2% del riluzolo somministrato si ritrova immodificato nelle urine.

Popolazioni speciali

Pazienti con compromissione della funzionalità renale: Non ci sono differenze significative dei parametri di farmacocinetica tra i pazienti con insufficienza renale cronica moderata o grave (clearance della creatinina compresa tra 10 e 50 ml min⁻¹) e i volontari sani dopo singola somministrazione orale di 50 mg di riluzolo.

Pazienti anziani: I parametri farmacocinetici di riluzolo dopo somministrazione di dosi ripetute (4,5 giorni di trattamento a dosi di riluzolo di 50 mg b.i.d.) non risultano modificati nell'anziano (> 70 anni).

Pazienti con ridotta funzionalità epatica: L'AUC di riluzolo dopo somministrazione singola orale di 50 mg, aumenta di circa 1,7 volte nei pazienti con insufficienza epatica cronica di grado lieve e di circa 3 volte in pazienti con insufficienza epatica cronica di grado moderato

Razza: Nell'ambito di uno studio clinico condotto per valutare la farmacocinetica del riluzolo e del suo metabolita N-Idrossiriluzolo in seguito a somministrazioni ripetute per via orale due volte al giorno per 8 giorni in 16 uomini sani adulti giapponesi ed in 16 uomini sani adulti caucasici è stato dimostrato che il gruppo di giapponesi è rimasto meno esposto al riluzolo (C_{max} 0.85 [90% IC 0.68-1.08] e AUC inf. 0.88 [90% IC 0.69-1.13] ed in modo paragonabile ai metaboliti. La significatività clinica di questi risultati non è nota.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il riluzolo non ha evidenziato alcun potenziale cancerogeno sia nei ratti sia nei topi.

I test standard sulla genotossicità effettuati con riluzolo si sono rivelati negativi.

I test con il principale metabolita attivo del riluzolo hanno dato risultati positivi in due studi *in vitro*.

Ulteriori valutazioni approfondite in altri sette studi standard *in vitro* o *in vivo* non hanno mostrato alcun potenziale genotossico del metabolita. Sulla base di questi dati, e prendendo in considerazione i risultati negativi degli studi di cancerogenesi di riluzolo nel topo e nel ratto, l'effetto genotossico di questo metabolita non è stato considerato rilevante nell'uomo.

La riduzione degli indici eritrocitari e/o le alterazioni dei parametri epatici sono state considerate come non rilevanti in studi di tossicità subacuta e cronica nel ratto e nella scimmia. Nel cane è stata osservata anemia emolitica.

In un solo studio di tossicità è stata osservata assenza di corpo luteo nell'ovaio con maggiore incidenza degli animali trattati in confronto ai ratti femmina di controllo. Questa osservazione isolata non è stata osservata in nessun altro studi o specie.

Tutte queste osservazioni sono state notate a dosi da 2 a 10 volte superiori alla dose umana di 100 mg/die.

Studi di fertilità nei ratti hanno rivelato un leggero scompenso della capacità riproduttiva e della fertilità alla dose di 15 mg/kg/die (dose superiore alla dose terapeutica), probabilmente dovuta a sedazione e letargia.

Nell'ratto femmina in gravidanza è stato riscontrato il trasferimento al feto di ¹⁴C-riluzolo attraverso la placenta. Nei ratti il riluzolo ha ridotto il tasso di gravidanza ed il numero di impianti dopo esposizione a livelli di almeno due volte superiori rispetto all'esposizione sistemica negli umani durante la terapia clinica. Negli studi di riproduzione negli animali non sono state osservate malformazioni.

Nei ratti che allattano è stato ritrovato ¹⁴C-riluzolo nel latte.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Nucleo della compressa:

Idrogenofosfato di calcio, anidro.

Amido di mais pregelatinizzato
Croscarmellosio sodico
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

Rivestimento OPADRY AMB bianco 03F28689 consistente in:

Ipromellosa
Macrogol 6000
Titanio diossido (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Blister (Alluminio/Alluminio). Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Blister (Alluminio/PVC): Conservare il blister nell'astuccio esterno per proteggere il medicinale dalla luce. Questo medicinale non richiede una specifica temperatura di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blisters (Alluminio/Alluminio) o blister (Alluminio/PVC), confezione da 56 compresse rivestite con film.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE PER L'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ESP Pharma Limited
5, Bourlet Close, London W1W 7BL,
Regno Unito

8. NUMERO/I DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 041059015 - "50 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister AL/AL
AIC n. 041059027 - "50 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister AL/PVC

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Ottobre 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO