

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

Posologia

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

Popolazione pediatrica

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

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).

Modo di somministrazione

Uso orale.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

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 dovrebbe 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 dovrebbe 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 dovrebbe essere sospeso. Non vi è esperienza con la riduzione della dose o con la 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 segnalati casi di malattia polmonare interstiziale in pazienti trattati con riluzolo, alcuni dei quali gravi (vedere paragrafo 4.8). Se si sviluppano sintomi respiratori come tosse secca e/o dispnea, deve essere fatta una radiografia al torace e in caso di risultati che indicano una malattia polmonare interstiziale (es. opacizzazione diffusa bilaterale del polmone), riluzolo deve essere sospeso immediatamente. Nella maggioranza dei casi segnalati, i sintomi si risolvono dopo la sospensione della terapia ed un trattamento sintomatico.

Compromissione 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 diminuire il tasso di eliminazione del riluzolo, mentre gli induttori del CYP 1A2 (es. fumo di sigaretta, cibi cotti alla brace, rifampicina e omeprazolo) potrebbero aumentare il tasso di eliminazione del riluzolo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Riluzolo Aurobindo 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 gravide.

Allattamento

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

Fertilità

Studi di fertilità nei ratti hanno rivelato una compromissione della capacità riproduttiva e della fertilità alle dosi di 15 mg/kg/giorno (che è superiore della dose terapeutica), probabilmente a causa di sedazione e itargia (vedere sezione 5.3). La rilevanza di questi risultati per l'uomo non è nota.

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, quindi qualora tali sintomi dovessero apparire si deve sconsigliare di guidare e utilizzare macchinari.

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 affetti da SLA in trattamenti con riluzolo, gli effetti indesiderati più comunemente segnalati sono stati astenia, nausea e alterazione dei parametri di funzionalità epatica.

Gli effetti indesiderati sono elencati di seguito in ordine di frequenza, 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 $< 1/100$); raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non comune: anemia

Non nota: Grave neutropenia (vedere paragrafo 4.4)

Disturbi del sistema immunitario

Non comune: Reazione anafilattoide, angioedema

Patologie del sistema nervoso

Comune: Cefalea, capogiri, parestesia periorale e sonnolenza

Patologie cardiache

Comuni: tachicardia

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Non comune: malattia polmonare interstiziale (vedere paragrafo 4.4)

Patologie gastrointestinali

Molto comune: Nausea

Comune: Diarrea, dolore addominale, vomito

Non comune: pancreatite

Patologie epatobiliari

Molto comune: Alterazione dei parametri di funzionalità epatica*. Un aumento del livello di alanino-amino transferasi compare, di solito, entro 3 mesi dall'inizio della terapia con riluzolo; le alterazioni sono di solito transitorie ed i livelli tornano a valori due volte inferiori al LSN dopo 2-6 mesi di trattamento. Tali aumenti possono essere associati a ittero. In studi clinici nei pazienti (n=20) con aumento dei valori di ALT più di 5 volte superiori rispetto al LSN, la terapia è stata interrotta e nella maggior parte dei casi i livelli sono tornati a valori due volte inferiori al LSN entro 2-4 mesi (vedere paragrafo 4.4).

Non nota: epatite

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: astenia

Comune: Dolore

* i dati dello studio indicano che i pazienti asiatici possono essere più soggetti ad alterazioni dei parametri di funzionalità epatica— 3,2% (194/5995) di pazienti asiatici e 1,8% (100/5641) di pazienti caucasici.

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 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

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

In caso di sovradosaggio, istituire un trattamento sintomatico e di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

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) nel condurre a morte la cellula.

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

Efficacia clinica e sicurezza

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 in 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 alla 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 più elevate 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 verso placebo, 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, il tempo di sopravvivenza. 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 aumento meno evidente del tempo di sopravvivenza dei 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 somministrazione orale di dosi singole da 25 a 300 mg e dopo somministrazioni ripetute orali da 25 a 100 mg b.i.d. I livelli plasmatici aumentano linearmente con la 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 di circa 2 volte e il raggiungimento dello stato stazionario 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 %.

L'assorbimento è ridotto 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.

Biotrasformazione

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 adulti giapponesi ed in 16 uomini adulti caucasici sani è stato dimostrato che il gruppo di giapponesi è rimasto meno esposto al riluzolo (C_{max} 0.85 [90% CI 0.68-1.08] e AUC inf. 0.88 [90% CI 0.69-1.13]) ed in modo paragonabile ai metaboliti. La valenza 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 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 uno studio di tossicità per somministrazione singola, 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 altri 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 una leggera diminuzione della capacità riproduttiva e della fertilità alla dose di 15 mg/kg/die (dose superiore alla dose terapeutica), probabilmente dovuta a sedazione e letargia.

Nella ratta gravida è stato riscontrato il trasferimento al feto di ¹⁴C-riluzole 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. Negli studi di riproduzione negli animali non sono state osservate malformazioni.

Nei ratti che allattano è stato ritrovato ¹⁴C-riluzole 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:

Ipromellosio
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 nel cartone esterno per proteggere il medicinale dalla luce. Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister (alluminio/alluminio) o blister (alluminio/PVC), confezioni da 28, 30, 56 e 60 compresse rivestite con film. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

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

Aurobindo Pharma Italia S.r.l., via San Giuseppe 102 – 21047 Saronno (VA) Italia

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

040541017 - "50 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
040541029 - "50 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
040541031 - "50 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 56 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
040541043 - "50 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 60 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
040541056 - "50 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC
040541068 - "50 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC
040541070 - "50 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 56 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC
040541082 - "50 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 60 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 07/07/2011

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco