# RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Riluzolo SUN 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 rivestita con film

Compresse di colore bianco-biancastro, tonde, biconvesse, rivestite con film, con inciso '538' su un lato e lisce sull'altro.

#### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

# 4.1 Indicazioni terapeutiche

Riluzolo SUN è indicato per prolungare la vita o ritardare il ricorso alla ventilazione meccanica nei pazienti con sclerosi laterale amiotrofica (SLA).

Studi clinici hanno dimostrato che Riluzolo SUN prolunga la sopravvivenza nei pazienti affetti da SLA (vedere paragrafo 5.1). La sopravvivenza è definita come pazienti in vita, non intubati per ventilazione meccanica e non sottoposti a tracheotomia.

Non è stato dimostrato che Riluzolo SUN influisca in modo terapeutico sulla funzione motoria, sulla funzione polmonare, sulla contrazione fascicolare, sulla forza muscolare e sui sintomi motori. Riluzolo SUN non si è dimostrato efficace nelle fasi terminali di SLA.

La sicurezza e l'efficacia dell'impiego di Riluzolo SUN sono state studiate solo in condizioni di SLA. Di conseguenza, Riluzolo SUN non deve essere utilizzato nei pazienti con altre forme di malattia dei neuroni motori.

# 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Riluzolo SUN deve essere iniziato solo da medici specialisti esperti nel trattamento di malattie dei neuroni motori.

#### Posologia

La dose giornaliera raccomandata per adulti o pazienti anziani è pari a 100 mg (50 mg ogni 12 ore).

Non è previsto alcun beneficio significativamente superiore da dosaggi giornalieri maggiori.

# Popolazioni speciali

## Popolazione pediatrica

L'impiego di Riluzolo SUN non è raccomandato nei bambini a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e l'efficacia di riluzolo nelle malattie neurodegenerative nei bambini o negli adolescenti.

Pazienti con compromissione della funzionalità renale L'impiego di Riluzolo SUN non è raccomandato nei pazienti con compromissione della funzionalità renale, in quanto in questo gruppo di pazienti non sono stati condotti studi a dosi ripetute (vedere paragrafo 4.4).

#### Anziani

Sulla base dei dati di farmacocinetica non si hanno particolari istruzioni per l'uso di Riluzolo SUN in questa popolazione di pazienti.

Pazienti con compromissione della funzionalità epatica Vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2.

<u>Modo di somministrazione</u> Uso orale

#### 4.3 Controindicazioni

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

Malattia epatica o valori basali delle transaminasi superiori a 3 volte il limite massimo della norma

Pazienti in gravidanza o che allattano.

# 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

#### Disfunzione epatica

Riluzolo deve essere prescritto con cautela nei pazienti con anamnesi di funzione epatica anormale o nei pazienti con livelli sierici lievemente elevati di transaminasi (ALT/SGPT; AST/SGOT fino a 3 volte il limite superiore della norma (ULN)), bilirubina e/o gamma-glutamil-transferasi (GGT). Innalzamenti al basale di alcuni test di funzionalità epatica (soprattutto valori elevati di bilirubina) devono precludere l'uso di riluzolo (vedere paragrafo 4.8).

A causa del rischio di epatite, prima e durante il trattamento con riluzolo si dovranno misurare i livelli sierici delle transaminasi, ALT incluse. I valori di ALT devono essere misurati ogni mese nel corso dei primi 3 mesi di trattamento, ogni 3 mesi nel resto del primo anno di trattamento e quindi regolarmente. I livelli di ALT devono essere misurati più frequentemente nei pazienti che sviluppano elevati valori di ALT.

Se i livelli di ALT aumentano a 5 volte i valori di ULN interrompere il trattamento con riluzolo. Non è disponibile alcuna esperienza in caso di riduzione del dosaggio o di ulteriore prova in pazienti con aumento di ALT a 5

volte i valori di ULN. Non è raccomandabile la risomministrazione di riluzolo nei pazienti in queste condizioni.

## <u>Neutropenia</u>

E' necessario chiedere ai pazienti di riferire al proprio medico l'eventuale comparsa di malattie febbrili. In tal caso, il medico controllerà la conta dei globuli bianchi e valuterà la possibilità di interrompere il trattamento con riluzolo in caso di neutropenia (vedere paragrafo 4.8).

# Polmonite interstiziale

Casi di polmonite interstiziale, alcuni anche gravi, sono stati riferiti nei pazienti trattati con riluzolo (vedere paragrafo 4.8). Qualora si sviluppassero sintomi respiratori, quali tosse secca e/o dispnea, si dovrà effettuare una radiografia; qualora i risultati suggeriscano la presenza di polmonite interstiziale (ad esempio, opacità diffuse su entrambi i polmoni) interrompere immediatamente il trattamento con riluzolo. Nella maggior parte dei casi, i sintomi si sono risolti dopo l'interruzione del trattamento ed il ricorso a terapia sintomatica.

#### Disfunzione renale

Non sono stati condotti studi con dosi ripetute nei pazienti con compromissione della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.2).

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati condotti studi clinici sulla valutazione delle interazioni di riluzolo con altri medicinali.

Studi *in vitro* su preparati microsomiali epatici umani suggeriscono che CYP 1A2 è l'isozima principale coinvolto nel metabolismo ossidativo iniziale di riluzolo. Gli inibitori del CYP 1A2 (ad esempio caffeina, diclofenac, diazepam, nicergolina, clomipramina, imipramina, fluvoxamina, fenacetina, teofillina, amitriptilina e chinoloni) potenzialmente potrebbero ridurre la velocità di eliminazione di riluzolo, mentre gli induttori del CYP 1A2 (ad esempio fumo di sigaretta, cibo cotto alla brace, rifampicina e omeprazolo) potrebbero aumentarla.

# 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

#### Gravidanza

Riluzolo SUN è controindicato in gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 5.3). Non esiste esperienza clinica con riluzolo nelle donne in gravidanza.

#### Allattamento

Riluzolo SUN è controindicato nelle donne che allattano con latte materno (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

Non è noto se riluzolo sia secreto nel latte umano.

#### Fertilità

Studi sulla fertilità nei ratti hanno rivelato una lieve compromissione della performance riproduttiva e della fertilità a dosi pari a 15 mg/kg/die (che sono

superiori alle dosi terapeutiche), probabilmente a causa della sedazione e della letargia comparse negli animali.

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

I pazienti devono essere informati della possibile comparsa di capogiri o vertigini; in tal caso è raccomandabile non guidare veicoli né usare macchinari.

Non sono stati condotti studi sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

# Sintesi del profilo di sicurezza

Negli studi clinici di fase III condotti in pazienti con SLA trattati con riluzolo, le reazioni avverse più comunemente riportate sono state astenia, nausea e funzione epatica anormale.

#### Tabella delle reazioni avverse

Gli effetti indesiderati di seguito riferiti sono raggruppati per classi di frequenza, secondo la convenzione seguente:

molto comune (≥1/10)

comune ( $\geq 1/100$  a < 1/10)

non comune ( $\geq 1/1.000$  a < 1/100)

raro ( $\geq 1/10.000$  a < 1/1.000)

molto raro (<1/10.000)

frequenza non nota (non può essere stimata sulla base dei dati disponibili).

	Molto	Comune	Non comune	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoie tico	comune		Anemia	Neutropenia grave (vedere paragrafo 4.4)
Disturbi del sistema immunitario	18/10		Reazione anafilattoide, angioedema	
Patologie del sistema nervoso		Cefalea, capogiri, parestesia della bocca e sonnolenza		
Patologie cardiache		Tachicardia		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastinich e			Polmonite interstiziale (vedere paragrafo 4.4)	
Patologie gastrointesti nali	Nausea	Diarrea, dolore addominale, vomito	Pancreatite	
Patologie epatobiliari	Esami anormali della funzione			Epatite

	epatica		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministra zione	Astenia	Dolore	

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

Patologie epatobiliari

Aumenti di alanino amino transferasi si sono avuti solitamente entro 3 mesi dall'inizio della terapia con riluzolo; sono stati solitamente transitori e i livelli di alanino amino transferasi sono tornati a valori inferiori a 2 volte i valori ULN dopo 2-6 mesi durante i quali è stato continuato il trattamento. E' stato possibile associare tali aumenti a ittero. In pazienti (n=20) partecipanti a studi clinici con aumenti di ALT a più di 5 volte i valori ULN, il trattamento è stato interrotto ed i livelli di ALT sono ritornati nella maggior parte dei casi a valori inferiori a 2 volte i valori di ULN entro 2-4 mesi (vedere paragrafo 4.4). I dati degli studi indicano che i pazienti di origine asiatica possono essere più soggetti ad anomalie ai test di funzionalità epatica: -3,2% (194/5995) per i pazienti asiatici e 1,8% (100/5641) per i 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 www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

# 4.9 Sovradosaggio

In casi isolati sono stati osservati sintomi neurologici e di natura psichiatrica, encefalopatia tossica acuta con stupore, coma e metaemoglobinemia.

In caso di sovradosaggio, il trattamento deve essere sintomatico e di supporto.

#### 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

#### Meccanismo d'azione

Sebbene la patogenesi della SLA non sia stata ancora pienamente chiarita, viene suggerito che il glutammato (neurotrasmettitore eccitatorio primario del sistema nervoso centrale) svolga un ruolo nella morte cellulare in questa malattia.

Si presume che riluzolo agisca inibendo i processi del glutammato. Il meccanismo d'azione non è chiaro.

#### Efficacia e sicurezza clinica

In uno studio, 155 pazienti sono stati attribuiti in modo randomizzato al trattamento con riluzolo 100 mg/die (50 mg due volte al giorno) o placebo e sono stati osservati per un periodo da 12 a 21 mesi. La sopravvivenza – come definita nel secondo capoverso del paragrafo 4.1 – è stata significativamente estesa nei pazienti trattati con riluzolo rispetto a quelli trattati con placebo. Il tempo mediano di sopravvivenza è stato pari a 17,7 mesi verso 14,9 mesi rispettivamente per riluzolo e placebo.

In uno studio a dosi crescenti, 959 pazienti con SLA sono stati attribuiti in modo randomizzato ad uno dei quattro seguenti gruppi di trattamento: riluzolo 50, 100, 200 mg/die, ovvero placebo e sono stati osservati per un periodo di 18 mesi. Nei pazienti trattati con riluzolo 100 mg/die, la sopravvivenza è stata significativamente superiore rispetto ai pazienti trattati con placebo. L'effetto di riluzolo 50 mg/die non è stato statisticamente significativo rispetto al placebo, mentre l'effetto di 200 mg/die è stato essenzialmente comparabile con quello di 100 mg/die. Il tempo mediano di sopravvivenza si è avvicinato ai 16,5 mesi verso 13,5 mesi rispettivamente per riluzolo 100 mg/die e placebo.

In uno studio a gruppi paralleli volto a valutare l'efficacia e la sicurezza di riluzolo in pazienti in fase terminale della malattia, il tempo di sopravvivenza e la funzione motoria non hanno raggiunto differenze significative per riluzolo e placebo. In questo studio, la maggior parte dei pazienti aveva capacità vitale inferiore al 60%.

In uno studio in doppio cieco controllato verso placebo per la valutazione dell'efficacia e della sicurezza di riluzolo in pazienti giapponesi, 204 pazienti sono stati attribuiti in modo randomizzato a trattamento con riluzolo 100 mg/die (50 mg due volte al giorno) o placebo e sono stati osservati per un periodo di 18 mesi. In questo studio, l'efficacia è stata valutata sull'incapacità di camminare da solo, sulla perdita della funzione degli arti superiori, sulla tracheotomia, sulla necessità di ventilazione artificiale, sull'alimentazione via sondino gastrico o sulla morte del paziente. La sopravvivenza priva di tracheotomia in pazienti trattati con riluzolo non differiva in modo significativo dai pazienti trattati con placebo. Tuttavia, la potenza di questo studio nel riscontrare differenze tra gruppi di trattamento era bassa. Una meta analisi che ha compreso questo studio e gli studi sopra riportati ha dimostrato un effetto meno forte sulla sopravvivenza per riluzolo rispetto al placebo, sebbene le differenze siano rimaste statisticamente significative.

# 5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di riluzolo è stata valutata in volontari maschi sani dopo somministrazione orale singola di 25-300 mg e dopo somministrazione orale di dosi multiple di 25-100 mg due volte al giorno. I livelli plasmatici aumentano in modo lineare con la dose e il profilo farmacocinetico è dose indipendente.

Con la somministrazione di dosi multiple (trattamento della durata di 10 giorni con 50 mg di riluzolo due volte al giorno) riluzolo immodificato si accumula nel sangue in quantità pari a circa il doppio e il livello di stato stazionario viene raggiunto in meno di 5 giorni.

#### Assorbimento

Riluzolo viene rapidamente assorbito dopo somministrazione orale con concentrazioni plasmatiche massime entro 60-90 minuti ( $C_{max}=173\pm72$  (sd)

ng/ml). Viene assorbito circa il 90% della dose e la biodisponibilità assoluta è pari al  $60 \pm 18\%$ .

La velocità e l'entità dell'assorbimento si riducono quando riluzolo viene somministrato in concomitanza di pasti ad elevato contenuto di grassi (riduzione di  $C_{max}$  del 44%, riduzione di AUC del 17%).

#### Distribuzione

Riluzolo viene ampiamente distribuito nell'organismo ed è stato dimostrato attraversare la barriera ematoencefalica. Il volume di distribuzione di riluzolo è pari a circa  $245 \pm 69 \, \text{l}$  (3,4 l/kg). Riluzolo è legato per circa il 97% alle proteine; esso si lega principalmente all'albumina sierica e alle lipoproteine.

#### Biotrasformazione

Riluzolo immodificato è il principale componente nel plasma e viene ampiamente metabolizzato dal citocromo P450 e sottoposto a successiva glucuronidazione. Studi *in vitro* su preparati di fegato umano hanno dimostrato che il citocromo P450 1A2 è il principale isoenzima coinvolto nel metabolismo di riluzolo. I metaboliti identificati nelle urine sono tre derivati fenolici, un derivato dell'ureide e riluzolo immodificato.

Il percorso metabolico principale per riluzolo consiste in una iniziale ossidazione mediante citocromo P450 1A2 che produce N-idrossi- riluzolo (RPR112512), il maggior metabolita attivo di riluzolo. Questo metabolita viene sottoposto a rapida glucuronoconiugazione in O- ed N-glucuronidi.

#### <u>Eliminazione</u>

L'emivita di eliminazione va da 9 a 15 ore. Riluzolo viene eliminato principalmente nelle urine.

L'escrezione urinaria globale corrisponde a circa il 90% della dose. I glucuronidi rappresentano più dell'85% dei metaboliti nelle urine. Solo il 2% di una dose di riluzolo è stata riscontrata immodificata nelle urine.

#### Gruppi speciali di pazienti

Pazienti con compromissione della funzionalità renale

Non c'è differenza significativa nei parametri farmacocinetici tra pazienti con insufficienza renale cronica moderata o grave (clearance della creatinina compresa tra 10 e 50 ml.min<sup>-1</sup>) e volontari sani dopo somministrazione di una dose orale singola di 50 mg di riluzolo.

#### Anziani

I parametri di farmacocinetica di riluzolo dopo somministrazione di dosi multiple (4,5 giorni di trattamento con 50 mg di riluzolo due volte al giorno) non subiscono interferenze negli anziani (> 70 anni).

#### Pazienti con compromissione della funzionalità epatica

I valori di AUC per riluzolo dopo somministrazione orale singola di 50 mg aumentano di circa 1,7 volte nei pazienti con lieve insufficienza epatica cronica e di circa 3 volte nei pazienti con moderata insufficienza epatica cronica.

#### Razza

Uno studio clinico condotto al fine di valutare la farmacocinetica di riluzolo ed il suo metabolita N-idrossiriluzolo dopo somministrazione orale ripetuta due volte al giorno per 8 giorni in 16 pazienti giapponesi sani e in 16 maschi adulti di origine caucasica ha dimostrato una minore esposizione a riluzolo da parte dei

pazienti giapponesi ( $C_{max}$  0,85 [90% CI 0,68-1,08] e valori di AUC inf. 0,88 [90% CI 0,69-1,13]) e esposizione simile al metabolita. La significatività clinica di questi risultati non è nota.

# 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Riluzolo non presenta potenziale cancerogeno né nei ratti né nei topi.

I test standard per la genotossicità effettuati con riluzolo hanno dato esito negativo. I test sul principale metabolita attivo di riluzolo hanno dato esito positivo in due test *in vitro*. Prove intensive effettuate con altri sette saggi standard *in vitro* ovvero *in vivo* non hanno dimostrato potenziale genotossico del metabolita. Sulla base di questi dati e prendendo in considerazione gli studi negativi sulla cancerogenesi di riluzolo nel topo e nel ratto, l'effetto genotossico di questo metabolita non è considerato rilevante nell'uomo.

Riduzioni dei parametri dei globuli rossi e/o alterazioni dei parametri epatici sono state osservate in modo inconseguente in studi di tossicità subacuta e cronica su ratti e scimmie. Nei cani è stata osservata anemia emolitica.

In uno studio singolo di tossicità, l'assenza di corpo luteo è stata osservata con maggior incidenza nelle ovaie di ratte femmina trattate rispetto a quelle di controllo. Questo risultato isolato non è stato osservato in altri studi o specie.

Tutti questi risultati sono stati ottenuti a dosi 2-10 volte superiori rispetto alla dose somministrata nell'uomo, pari a 100 mg/die.

Nelle ratte gravide è stato riscontrato il passaggio di <sup>14</sup>C- riluzolo al feto attraverso la placenta.

Nei ratti, riluzolo ha ridotto la percentuale di gravidanze ed il numero di impianti a livelli di esposizione almeno doppi rispetto all'esposizione sistemica osservata nell'uomo sottoposto a terapia clinica. Negli studi sulla riproduzione animale non sono state osservate malformazioni.

<sup>14</sup>C-riluzolo è stato riscontrato nel latte delle ratte femmine.

#### 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

# 6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa: Calcio idrogeno fosfato anidro (E341) Cellulosa microcristallina (E460) Povidone (K-30) (E1201) Sodio Croscarmellosa (E468) Silice colloidale anidra (E551) Talco Magnesio stearato (E572)

Rivestimento della compressa: Opadry bianco 03B68903 composto da: Ipromellosa 6 cP Titanio diossido (E171) Talco Macrogol 400

# 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

#### 6.3 Periodo di validità

2 anni

# 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

#### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse sono confezionate in blister in pvc/alluminio.

Ogni confezione contiene 56 compresse (4 blister da 14 compresse ciascuno).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

# 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

#### 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V. Polarisavenue 87 2132 JH Hoofddorp The Netherlands

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

"50 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister PVC/AL
n. 040801019
"50 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister PVC/AL
n. 040801021

# 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 08-07-2011

# 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

