

PRODUKTRESUMÈ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Riluzol Actavis 50 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 50 mg riluzol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Vita eller benvita, ovala och bikonvexa filmdragerade tabletter märkta RL 50 på en sida.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Riluzol Actavis är indicerat för att förlänga livet eller tiden tills dess att mekanisk ventilation blir nödvändig hos patienter med amyotrofisk lateralskleros (ALS).

Kliniska studier har visat på att riluzol förlänger överlevnad hos patienter med ALS (se avsnitt 5.1). Begreppet överlevnad definieras som patienter som var levande och ej intuberade för mekanisk ventilation samt utan trakeotomi.

Det finns inga belägg för att riluzol har terapeutisk effekt på motorisk funktion, lungfunktion, fascikulationer, muskelstyrka eller motoriska symtom. Riluzol har inte visats vara effektivt i sena stadier av ALS.

Säkerhet och effekt av riluzol har endast studerats vid ALS. Riluzol ska därför inte användas till patienter med någon annan typ av motorneuronsjukdomar.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Riluzol Actavis bör endast initieras av specialistläkare med erfarenhet av motorneuronsjukdomar.

Dosering

Den rekommenderade dagliga dosen till vuxna och äldre är 100 mg (50 mg var 12:e timma). Ingen signifikant behandlingsvinst kan förväntas av högre dygnsdoser.

Speciella patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Riluzol rekommenderas inte till patienter med nedsatt njurfunktion, då studier med upprepad dos på denna patientgrupp ej har utförts (se avsnitt 4.4).

Äldre

Baserat på farmakokinetiska data, föreligger inga speciella instruktioner för riluzol till denna patientgrupp.

Nedsatt leverfunktion

Se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2.

Pediatrik population

Riluzol rekommenderas inte för användning hos pediatrik population, beroende på brist på data avseende säkerhet och effekt av riluzol vid neurodegenerativa sjukdomar hos barn och ungdomar.

Administreringsätt

Ska sväljas.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Leversjukdom eller utgångsvärden för transaminaser högre än 3 gånger den övre normalvärdesgränsen.

Patienter som är gravida eller som ammar.

4.4 Varningar och försiktighet

Nedsatt leverfunktion:

Riluzol ska förskrivas med försiktighet till patienter med en anamnes på onormal leverfunktion, eller till patienter med lätt förhöjda serumtransaminaser (ALT/SGPT; AST/SGOT upp till 3 gånger den övre normalvärdesgränsen (ULN), bilirubin och/eller gamma-glutamyl transferas (GGT)-nivåer. Förhöjda värden av ett flertal leverfunktionstester (särskilt förhöjt bilirubinvärde) utesluter användandet av riluzol (se avsnitt 4.8).

Eftersom risken för hepatit föreligger bör serumtransaminaser, inkluderande ALT fastställas före och under behandlingen med riluzol. ALT ska bestämmas varje månad under de första 3 månaderna av behandling, var 3:e månad under resten av det första året och därefter periodiskt. Hos patienter som utvecklar förhöjda ALT-nivåer ska ALT-nivåbestämning göras oftare.

Riluzolbehandling ska avbrytas om ALT-nivåerna ökar med 5 gånger över ULN. Det finns ingen erfarenhet av dosreduktion eller återinsättande hos patienter som utvecklat ALT-stegring till 5 gånger ULN. Återinsättning av riluzol till patienter i denna situation kan inte rekommenderas.

Neutropeni:

Patienter ska uppmanas att rapportera varje febersjukdom till sin läkare. Vid rapport om febersjukdom ska läkare omedelbart kontrollera antalet vita blodkroppar och om neutropeni föreligger ska riluzolbehandlingen avbrytas (se avsnitt 4.8).

Interstitiell lungsjukdom

Fall av interstitiell lungsjukdom har rapporterats hos patienter som behandlats med riluzole, några av dem var allvarliga (se avsnitt 4.8). Om respiratoriska symtom utvecklas, såsom torrhosta och/eller dyspné, ska bröstströntgen utföras och vid fynd som tyder på interstitiell lungsjukdom (t.ex. bilaterala diffusa lungopaciteter) bör riluzol omedelbart sättas ut. I de flesta av de rapporterade fallen upphörde symtomen efter utsättande av läkemedlet och symptomatisk behandling.

Nedsatt njurfunktion:

Studier med upprepad dos har ej utförts på patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Hjälpämne(n)

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per filmdragerad tablett, d.v.s. är nästintill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga kliniska studier har genomförts för att utvärdera riluzols interaktioner med andra läkemedel.

In vitro studier, där humana levermikrosompreparationer använts, tyder på att CYP1A2 är det huvudsakliga isoenzym som är involverat i den initiala oxidativa metabolismen av riluzol. CYP1A2-hämmare (t ex koffein, diklofenak, diazepam, nicergolin, klomipramin, imipramin, fluvoxamin, fenacetin, teofyllin, amitryptilin och kinoloner) skulle kunna minska eliminationshastigheten av riluzol, medan CYP1A2-inducerare (t ex cigarettrök, kolgrillad mat, rifampicin och omeprazol) skulle kunna öka eliminationshastigheten av riluzol.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Riluzol Actavis är kontraindicerat vid graviditet (se avsnitt 4.3 och 5.3). Klinisk erfarenhet av riluzol hos gravida kvinnor saknas.

Amning

Riluzol Actavis är kontraindicerat vid amning (se avsnitt 4.3 och 5.3).

Det är inte känt om riluzol utsöndras i human modersmjölk.

Fertilitet

Fertilitetsstudier på råttor har visat en lätt försämrad reproduktion och fertilitet vid doser på 15 mg/kg/dag (vilket är högre än den terapeutiska dosen), troligen beroende på sedering och letargi.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienter ska varnas för risken för yrsel eller svindel och ska avrådas från bilkörning eller användande av andra maskiner om dessa symtom uppträder.

Inga studier har utförts beträffande förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I kliniska studier, fas III utförda på ALS patienter, som behandlats med riluzol, var de vanligaste rapporterade biverkningarna asteni, illamående och onormala leverfunktionsvärden.

Sammanfattning av biverkningarna i tabellform

Biverkningar rangordnas efter frekvens under rubriker nedan, enligt följande:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$); Vanliga ($\geq 1/100, < 1/10$); Mindre vanliga; ($\geq 1/1000, < 1/100$);

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$); Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet			Anemia	Svår neutropeni (se avsnitt 4.4)
Immunsystemet			Anafylaktisk reaktion, angioödem	
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk, yrsel, oral parestesi, somnolens		

Hjärtat		Takykardi		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Interstitiell lungsjukdom (se avsnitt 4.4)	
Magtarmkanalen	Illamående	Diarré, buksmärtor, kräkningar	Pankreatit	
Lever och gallvägar	Abnorma leverfunktionsvärden			Hepatit
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad				Utslag
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	Asteni	Smärta		

Beskrivning av utvalda biverkningar

Lever och gallvägar

Ökning av alaninaminotransferas uppstod vanligtvis inom 3 månader efter att behandling med riluzol påbörjats; dessa var vanligtvis övergående och värdena återgick till < 2 gånger ULN efter 2-6 månader medan behandlingen fortsatte. Förhöjda värden kan vara associerade med ikterus. Hos patienter (n=20) i kliniska studier med ALT-förhöjning 5 gånger ULN, avbröts behandlingen och värden återgick därefter till < 2 gånger ULN inom 2-4 månader i de flesta fall (se avsnitt 4.4).

Studiedata tyder på att asiatiska patienter kan vara känsligare för avvikande leverfunktionsvärden -3,2 % (194/5995) för asiatiska patienter och 1,8 % (100/5641) för kaukasiska patienter.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via Läkemedelsverket, Box 26, SE-751 03 Uppsala. Webbplats: www.lakemedelsverket.se.

4.9 Överdoser

Neurologiska och psykiatriska symptom, akut toxisk encefalopati med stupor, koma, och methemoglobinemi har observerats i enstaka fall.

Vid överdosering ges symptomatisk och understödande behandling.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: övriga medel med verkan på nervsystemet, ATC kod N07XX02.

Verkningsmekanism

Även om patogenesen för ALS inte är fullständigt klarlagd, har man föreslagit att glutamat (den primära excitatoriska neurotransmittorn i centrala nervsystemet) är av betydelse för celldöd under sjukdomsförloppet.

Riluzol förmodas verka genom att hämma processer involverande glutamat. Verkningsmekanismen är oklar.

Klinisk effekt och säkerhet

I en studie randomiserades 155 patienter till riluzol 100 mg/dag (50 mg två gånger dagligen) eller till placebo, och patienterna följdes upp under 12-21 månader. Överlevnaden, enligt definitionen i avsnitt 4.1, andra stycket, var signifikant förlängd hos patienter som fick riluzol jämfört med de patienter som fick placebo. Medianöverlevnaden var 17,7 månader för riluzol jämfört med 14,9 månader för placebo.

I en studie, där olika doser jämförs, randomiserades 959 patienter med ALS, till en av fyra behandlingsgrupper: riluzol 50, 100, 200 mg/dag, eller placebo, och följdes upp under 18 månader. Hos patienter som behandlades med riluzol 100 mg/dag var överlevnaden signifikant längre jämfört med de patienter som fick placebo. Effekten av riluzol 50 mg/dag var inte statistiskt signifikant jämfört med placebo, och effekten av 200 mg/dag var i allt väsentligt jämförbar med dosen 100 mg/dag. Medianöverlevnaden närmade sig 16,5 månader för riluzol 100 mg/dag jämfört med 13,5 månader för placebo.

I en parallellgruppsstudie, som designats för att utvärdera effekt och säkerhet av riluzol hos patienter i ett sent stadium av sjukdomen, sågs ingen signifikant skillnad mellan riluzol och placebo med avseende på överlevnadstid och motoriska funktioner. I denna studie hade majoriteten av patienterna en vitalkapacitetkvot på mindre än 60 %.

I en dubbelblind, placebokontrollerad studie, med syfte att utvärdera effekt och säkerhet av riluzol hos japanska patienter, randomiserades 204 patienter till riluzol 100 mg/dag (50 mg två gånger dagligen) eller placebo. Patienterna följdes upp i 18 månader. I denna studie bedömdes effekten utifrån oförmåga att gå själv, förlust av funktion i övre extremiteter, trakeostomi, behov av konstgjord ventilation, matning med magsond, eller död. Ingen signifikant skillnad mot placebo sågs vad gäller överlevnad utan trakeostomi för patienter behandlade med riluzol jämfört med placebo. Studiens styrka att upptäcka skillnader mellan behandlingsgrupperna var emellertid låg. En metaanalys inkluderande denna studie samt de studier som beskrivits ovan visade en mindre markant effekt på överlevnad för riluzol jämfört med placebo, även om skillnaderna förblev statistiskt signifikanta.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Riluzols farmakokinetiska egenskaper har utvärderats hos friska manliga försökspersoner efter peroral administrering av 25-300 mg som endos och efter upprepad peroral administrering av 25-100 mg 2 gånger dagligen. Plasmanivåerna ökar linjärt med dosen. Den farmakokinetiska profilen är ej dosberoende. Vid upprepad dosering (10 dagars behandling med 50 mg riluzol 2 gånger dagligen) ackumuleras oförändrat riluzol i plasma med en faktor 2, och steady-state nås på mindre än 5 dagar.

Absorption

Riluzol absorberas snabbt efter peroral administrering och den maximala plasmakoncentrationen nås inom 60-90 minuter ($C_{max} = 173 \pm 72$ (SD) ng/ml). Cirka 90 % av dosen absorberas och den absoluta biotillgängligheten är 60 % \pm 18 %.

Absorptionshastighet och grad av absorption reduceras när riluzol administreras tillsammans med måltider med högt fettinnehåll (minskning av C_{max} med 44 % och minskning av AUC med 17 %).

Distribution

Riluzol distribueras i hög grad ut i hela kroppen och har visats passera blodhjärnbarriären. Distributionsvolymen av riluzol är 245 \pm 69 l (3,4 l/kg). Riluzol är proteinbundet till cirka 97 % och binds huvudsakligen till serumalbumin och lipoproteiner.

Metabolism

Oförändrat riluzol är huvudkomponenten i plasma och metaboliseras i hög grad av cytokrom P450 med därpå följande glukuronidering. *In vitro*-studier med humana leverpreparationer har visat att cytokrom P450 1A2 är det huvudsakliga isoenzymet som svarar för metabolismen av riluzol. Metaboliterna som identifierats i urin är tre fenolderivat, ett ureido-derivat och oförändrat riluzol.

Den primära metabolismvägen för riluzol är initial oxidation via cytokrom P450 1A2 vilket resulterar i N-hydroxy-riluzol (RPR112 512) vilken är den främsta aktiva metaboliten av riluzol. Denna metabolit glukuronkonjugeras snabbt till O- och N-glukuronider.

Eliminering

Eliminationshalveringstiden är mellan 9 och 15 timmar. Riluzol elimineras huvudsakligen via urinen. Den totala urinutsöndringen motsvarar ca 90 % av dosen. Mer än 85 % av metaboliterna i urinen utgörs av glukuronider. Endast 2 % av riluzoldosen återfinns oförändrad i urinen.

Speciella patientgrupper

Nedsatt njurfunktion:

Det föreligger inga signifikanta skillnader i farmakokinetiska parametrar mellan patienter med moderat eller svår kronisk njurinsufficiens (kreatininclearance mellan 10 och 50 ml/min) och friska frivilliga efter en peroral singeldos av 50 mg riluzol.

Äldre:

De farmakokinetiska parametrarna efter upprepad dosering av riluzol (4,5 dagars behandling med 50 mg riluzol två gånger dagligen) påverkas ej hos äldre (> 70 år).

Nedsatt leverfunktion:

AUC av riluzol efter en peroral singeldos på 50 mg ökar med ca 1,7 gånger hos patienter med mild kronisk leverinsufficiens och med ca 3 gånger hos patienter med moderat kronisk leverinsufficiens.

Etnicitet:

En klinisk studie som utfördes för att utvärdera farmakokinetiken hos riluzol och dess metabolit N-hydroxyriluzol efter upprepad oral administrering två gånger dagligen i 8 dagar till 16 japanska och 16 kaukasiska friska vuxna män, visade en lägre exponering för riluzol i den japanska gruppen (C_{max} 0,85 [90 % CI 0,68-1,08] och AUC_{inf} 0,88 [90 % CI 0,69-1,13]) och likartad exponering för metaboliten. Den kliniska betydelsen av dessa resultat är okänd.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Riluzol har inte visat några carcinogena egenskaper på varken råtta eller mus.

Standardtester för genotoxicitet som utförts med riluzol var negativa. Försök med den aktiva huvudmetaboliten av riluzol gav positivt resultat i två *in vitro* tester. Försök med sju andra *in vitro* eller *in vivo* standardtester visade inte någon genotoxisk potential hos metaboliten. Baserat på dessa data, samt negativa resultat från cancerstudier av riluzol på mus och råtta anses inte den genotoxiska effekten av denna metabolit vara relevant för människa.

Sänkta värden för röda blodkroppar och/eller ändringar i leverparametrar noterades inkonsekvent i subakuta och kroniska toxicitetsstudier på råtta och apa. På hund observerades hemolytisk anemi.

I en enda toxicitetsstudie noterades frånvaro av corpora lutea med en högre incidens i äggstockarna på behandlade honråttor jämfört med kontrollgruppen. Detta har inte noterats i någon annan studie eller på någon annan djurart.

Samtliga data har noterats vid doser som varit 2-10 gånger högre än humandosen på 100 mg/dag.

Hos dräktiga råttor har passage av ¹⁴C-riluzol via placenta till fostret påvisats. Hos råttor har riluzol minskat dräktighetsfrekvens och antal implantationer vid dosnivåer som varit minst 2 gånger högre än vad människor utsätts för vid kliniskt bruk. Inga missbildningar har setts i reproduktionsstudier på djur.

Hos digivande råttor har ¹⁴C-riluzol påvisats i mjölken.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

kalciuvvåtefosfat
majsstärkelse, pregelatiniserad
kroskarmellosnatrium
vattenfri kolloidal kiseldioxid
magnesiumstearat

Tablettdragering OPADRY AMB vit 03F28689 består av:

hypromellos
makrogol 6000
titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Blister (aluminium/aluminium): Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Blister (aluminium/PVC): Förvara blisten i ytterförpackningen. Ljuskänsligt. Inga särskilda temperatursanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackningsstorlekar

Blister (aluminium/aluminium) eller (aluminium/PVC): 28, 30, 56 och 60 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
IS-220 Hafnarfjordur
Island

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

26445

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2009-05-08 / 2014-02-23

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-08-25