

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Riluzol PMCS 50 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 50 mg riluzole.
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.
Nästan vita, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter, diameter 8 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

Kliniska studier har visat att riluzole förlänger överlevnaden för patienter med ALS (se avsnitt 5.1). Begreppet överlevnad definierades som patienter som var levande och ej intuberade för mekanisk ventilation och utan trakeostomi.

Det finns inga belägg för att riluzole har terapeutisk effekt på motoriska funktioner, lungfunktion, fascikulationer, muskelstyrka och motoriska symtom. Riluzole har inte visats vara effektivt vid sena stadier av ALS.

Effekt och säkerhet av riluzole har endast studerats vid ALS. Riluzole ska därför inte användas till patienter med någon annan typ av motorneuronsjukdom.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med riluzole bör endast initieras av specialistläkare med erfarenhet av behandling av motorneuronsjukdomar.

Dosering

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

Speciella patientgrupper

Pediatrisk population

Riluzol PMCS rekommenderas inte för användning hos pediatrisk population beroende på brist på data avseende säkerhet och effekt av riluzole vid neurodegenerativa sjukdomar hos barn eller ungdomar.

Nedsatt njurfunktion

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

Äldre

Baserat på farmakokinetiska data föreligger inga speciella rekommendationer för användning av riluzole till denna patientgrupp.

Nedsatt leverfunktion

Se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2.

Administreringssätt

Oral användning

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

Riluzole ska förskrivas med försiktighet till patienter med en anamnes på onormal leverfunktion, och till patienter med lätt förhöjda serumtransaminaser (ALAT/SGPT; ASAT/SGOT upp till 3 gånger den övre normalvärdesgränsen (ULN)), bilirubin och/eller gamma-glutamyltransferas (GGT)-nivåer i serum. Förhöjda värden av ett flertal leverfunktionstester (särskilt förhöjt bilirubinvärde) utesluter användandet av riluzole (se avsnitt 4.8).

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

Riluzolebehandling ska avbrytas om ALAT-nivåerna ökar till 5 gånger över ULN. Det finns ingen erfarenhet av dosreduktion eller återinsättande hos patienter som utvecklat ALAT-stegring till 5 gånger ULN. Återinsättning av riluzole 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 riluzolebehandlingen avbrytas (se avsnitt 4.8).

Interstitiell lungsjukdom

Fall av interstitiell lungsjukdom har rapporterats hos patienter som behandlats med riluzole, varav några fall varit allvarliga (se avsnitt 4.8). Om respiratoriska symtom, t.ex. torrhosta och/eller dyspné, utvecklas, bör lungröntgen utföras och vid fynd som tyder på interstitiell lungsjukdom (t.ex. bilaterala diffusa grumlingar på lungorna) bör riluzole sättas ut omedelbart. I flertalet av de rapporterade fallen försvann symtomen efter utsättande och symtomatisk behandling.

Nedsatt njurfunktion

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

Riluzol PMCS innehåller 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 riluzoles eventuella interaktion 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 riluzole. CYP1A2-hämmare (t ex koffein, diklofenak, diazepam, nicergolin, klomipramin, imipramin, fluvoxamin, fenacetin, teofyllin, amitriptylin och kinoloner) skulle kunna minska eliminationshastigheten av riluzole, medan CYP1A2-inducerare (t ex cigarettök, tjärkolsgrillad mat, rifampicin och omeprazol) skulle kunna öka eliminationshastigheten av riluzole.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Riluzole är kontraindicerat vid graviditet (se avsnitt 4.3 och 5.3). Klinisk erfarenhet av riluzole hos gravida kvinnor saknas.

Amning

Riluzole är kontraindicerat hos kvinnor som ammar (se avsnitt 4.3 och 5.3). Det är inte känt om riluzole utsöndras i human modersmjölk.

Fertilitet

Fertilitetsstudier på råttor 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 fordon och maskiner om dessa symtom uppträder.

Inga studier har utförts.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

Lista över biverkningar

Biverkningar rangordnas efter frekvens under rubriker nedan, enligt följande:

mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Blodet och lymfsystemet

Mindre vanliga: anemia

Ingen känd frekvens: svår neutropeni (se avsnitt 4.4)

Immunsystemet

Mindre vanliga: anafylaktisk reaktion, angioödem

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: huvudvärk, yrsel, oral parestesi och somnolens

Hjärtat

Vanliga: takykardi

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Mindre vanliga: interstitiell lungsjukdom (se avsnitt 4.4)

Magtarmkanalen

Mycket vanliga: illamående

Vanliga: diarré, buksmärtor, kräkningar

Mindre vanliga: pankreatit

Lever och gallvägar

Mycket vanliga: onormala leverfunktionprover*. Ökning av alaninaminotransferas uppstod vanligtvis inom 3 månader efter att behandling med riluzole påbörjats; dessa var vanligtvis övergående och värdena återgick till under 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 ALAT-förhöjning som var mer än 5 gånger ULN, avbröts behandlingen och värden återgick i de flesta fall till under 2 gånger ULN inom 2-4 månader (se avsnitt 4.4).

Ingen känd frekvens: hepatit

Hud och subkutan vävnad

Ingen känd frekvens: utslag

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga: asteni

Vanliga: smärta.

* Studiedata tyder på att asiatiska patienter kan vara känsligare 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, 751 03 Uppsala.

Webbplats: www.lakemedelsverket.se.

4.9 Överdosing

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

Vid fall av överdosing ges symtomatisk 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.

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

Klinisk effekt och säkerhet

I en studie randomiserades 155 patienter till riluzole 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 riluzole jämfört med de patienter som fick placebo. Medianöverlevnaden var 17,7 månader för riluzole jämfört med 14,9 månader för placebo.

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

Medianöverlevnaden närmade sig 16,5 månader för riluzole 100 mg/dag jämfört med 13,5 månader för placebo.

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

I en dubbelblind, placebokontrollerad studie, med syfte att utvärdera effekt och säkerhet av riluzole hos japanska patienter, randomiserades 204 patienter till riluzole 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, behovet av konstgjord ventilation, matning med magsond, eller död. Ingen signifikant skillnad mot placebo sågs vad gäller överlevnad utan trakeostomi för patienter behandlade med riluzole 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 riluzole jämfört med placebo, även om skillnaderna förblev statistiskt signifikanta.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Riluzoles 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 dosoberoende. Vid upprepad dosering (10 dagars behandling med 50 mg riluzole 2 gånger dagligen) ackumuleras oförändrat riluzole i plasma med en faktor 2, och steady-state nås på mindre än 5 dagar.

Absorption

Riluzole 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 ± 18 %.

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

Distribution

Riluzole distribueras i hög grad ut i hela kroppen och har visats passera blodhjärnbarriären.

Distributionsvolymen av riluzole är 245 ± 69 l (3,4 l/kg). Riluzole är proteinbundet till cirka 97 % och binds huvudsakligen till serumalbumin och lipoproteiner.

Metabolism

Oförändrat riluzole 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 izoenzymet som svarar för metabolismen av riluzole. Metaboliterna som identifierats i urin är tre fenolderivat, ett ureido-derivat och oförändrat riluzole.

Den primära metabolismvägen för riluzole är initial oxidation via cytokrom P450 1A2 vilket resulterar i N-hydroxy-riluzole (RPR112512) vilken är den främsta aktiva metaboliten av riluzole. Denna metabolit glukuronkonjugeras snabbt till O- och N-glukuronider.

Eliminering

Eliminationshalveringstiden är mellan 9 och 15 timmar. Riluzole 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 riluzoledosen 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 riluzole.

Äldre

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

Nedsatt leverfunktion

AUC av riluzole 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.

Ras

En klinisk studie som utfördes för att utvärdera farmakokinetiken hos riluzole och dess metabolit N-hydroxyriluzole efter upprepade oral administrering två gånger dagligen i 8 dagar till 16 japanska och 16 kaukasiska friska vuxna män, visade en lägre exponering för riluzole 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

Riluzole har inte visat några carcinogena egenskaper på varken råttor eller mus.

Standardtester för gentoxicitet som utförts med riluzole var negativa. Försök med den aktiva huvudmetaboliten av riluzole gav positivt resultat i två *in vitro* tester. Försök med sju andra *in vitro* eller *in vivo* standardtester visade inte någon gentoxisk potential hos metaboliten. Baserat på dessa data, samt negativa resultat från cancerstudier av riluzole på mus och råttor 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 råttor och apa. På hund observerades hemolytisk anemi.

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

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

Hos dräktiga råttor har passage av ^{14}C -riluzole via placenta till fostret påvisats. Hos råttor har riluzole 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 ^{14}C -riluzole påvisats i mjölken.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Vattenfri kalciumvätefosfat
Mikrokristallin cellulosa
Kroskarmellosnatrium
Vattenfri kolloidal kiseldioxid
Magnesiumstearat

Filmdragering:

Hypromellos
Titandioxid (E171)
Makrogol 400

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

OPA / Al / PVC och Al blister eller enhetsdos blister, kartong.

Förpackningsstorlek: 10, 30, 50, 56, 60, 90 och 100 filmdragerade tabletter.
(1×10, 3×10, 5×10, 4×14 eller 8×7, 6×10, 9×10 and 10×10 filmdragerade tabletter.)
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

PRO.MED.CS Praha a.s., Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Tjeckien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

44895

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2011-11-18

Datum för den senaste förnyelsen: 2017-02-02

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-02-27