

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Riluzol Stada 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. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Vita eller benvita, ovala och bikonvexa filmdragerade tabletter, med dimensionerna 5,2 x 10 mm, märkta med "RL 50" på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

Kliniska studier har visat att Riluzol Stada 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 trakeotomi.

Det finns inga belägg för att Riluzol Stada har terapeutisk effekt på motoriska funktioner, lungfunktion, fascikulationer, muskelstyrka och motoriska symptom. Riluzol Stada har inte visats vara effektivt i sena stadier av ALS.

Effekt och säkerhet av Riluzol Stada har endast studerats vid ALS. Riluzol skall därför inte användas till patienter med någon annan typ av motorneuronsjukdom.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med riluzol bör endast initieras av specialisläkare 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

Äldre

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

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

Se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2.

Pediatrisk population

Riluzol rekommenderas inte till barn beroende på brist på data avseende säkerhet och effekt av riluzol vid neurodegenerativa sjukdomar hos barn eller ungdomar.

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

Riluzol skall 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), bilirubin- och/eller gamma-glutamyltransferas-(GGT)-nivåer i serum. Förhöjda värden av flera leverfunktionstester (särskilt förhöjt bilirubin) utesluter användandet av riluzol (se avsnitt 4.8).

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

Riluzolbehandlingen skall avbrytas om ALAT-nivåerna ökar till 5 gånger över den övre normalvärdesgränsen. Det finns ingen erfarenhet av dosreduktion eller återinsättande hos patienter som har utvecklat ALAT-stegring till 5 gånger den övre normalvärdesgränsen. Återinsättning av riluzol till dessa patienter kan inte rekommenderas.

Neutropeni

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

Interstitiell lungsjukdom

Fall av interstitiell lungsjukdom har rapporterats hos patienter som behandlats med riluzol, varav några fall var allvarliga (se avsnitt 4.8). Om respiratoriska symtom såsom torrhosta och/eller dyspné skulle uppstå ska lungröntgen utföras och i de fall fynden tyder på en interstitiell lungsjukdom (t.ex. bilaterala diffusa grumlingar på lungorna) ska riluzol omedelbart utsättas. Hos flertalet av de rapporterade fallen försvann symtomen efter utsättning av läkemedlet och symtomatisk behandling.

Nedsatt njurfunktion

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

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per filmdragerad tablett, dvs. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

In vitro studier, där humana levermikrosompreparationer använts, tyder på att CYP 1A2 är det huvudsakliga isoenzym som är involverat i den initiala oxidativa metabolismen av riluzol. Hämmare av CYP 1A2 (t ex koffein, diklofenak, diazepam, nicergolin, klomipramin, imipramin, fluvoxamin, fenacetin, teofyllin, amitriptylin och kinoloner) skulle kunna minska eliminationshastigheten av riluzol, medan inducerare av CYP 1A2 (t ex cigarettök, tjärkolsgrillad mat, rifampicin och omeprazol) skulle kunna öka eliminationshastigheten av riluzol.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Amning

Riluzol är kontraindicerat (se avsnitt 4.3) hos kvinnor som ammar (se avsnitt 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 skall varnas för risken för yrsel eller svindel och skall avrådas från bilkörning eller användande av andra 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 riluzol, var de vanligast rapporterade biverkningarna asteni, illamående och abnorma levervärden.

Sammanfattning av biverkningarna i tabellform

Biverkningarna som har rangordnats under rubriker efter frekvens anges nedan enl. följande mönster: mycket vanlig ($\geq 1/10$), vanlig ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanlig ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$), sällsynt ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1000$), mycket sällsynt ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Blodet och lymfsystemet

Mindre vanlig: anemi

Ingen känd frekvens: svår neutropeni (se avsnitt 4.4)

Immunsystemet

Mindre vanlig: anafylaktisk reaktion, angioödem

Centrala och perifera nervsystemet

Vanlig: huvudvärk, yrsel, oral parestesi och somnolens

Hjärtat

Vanlig: takykardi

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Mindre vanlig: interstitiell lungsjukdom (se avsnitt 4.4)

Magtarmkanalen

Mycket vanlig: illamående

Vanlig: diarré, buksmärtor, kräkning

Mindre vanlig: pankreatit

Hud och subkutan vävnad

Ingen känd frekvens: utslag

Lever och gallvägar

Mycket vanlig: abnorma leverfunktionsvärden*.

Ingen känd frekvens: hepatit

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanlig: asteni

Vanlig: smärta

Beskrivning av utvalda biverkningar**Lever och gallvägar**

Förhöjda alaninaminotransferasnivåer uppträdde vanligen inom 3 månader efter behandlingens start med riluzol; de var vanligen övergående och nivåerna återgick till under 2 gånger den övre normalvärdesgränsen efter 2-6 månader medan behandlingen fortsatte. Dessa förhöjningar kan associeras med ikterus. Hos patienter (n=20) i kliniska studier med förhöjda ALAT-nivåer som var mer än 5 gånger den övre normalvärdesgränsen, avbröts behandlingen och nivåerna återgick i de flesta fall till under 2 gånger den övre normalvärdesgränsen inom 2 till 4 månader (se avsnitt 4.4). Studiedata tyder på att asiatiska patienter kan vara känsligare för abnorma 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 till:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

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

Vid fall av överdosering 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.

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 vitalkapacitetskvot på mindre än 60 %.

I en dubbel-blind, placebo-kontrollerad 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 power att upptäcka skillnader mellan behandlingsgrupperna var emellertid låg. En meta-analys 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 upprepade peroral administrering av 25 - 100 mg 2 gånger dagligen. Plasmanivåerna ökar linjärt med dosen. Den farmakokinetiska profilen är ej dosberoende.

Vid upprepade 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). Ca 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 blod-hjärn-barriären.

Distributionsvolymen av riluzol är 245 ± 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 konjugeras 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.

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.

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).

Ras

En klinisk studie som utfördes för att utvärdera farmakokinetiken hos riluzol och dess metabolit N-hydroxylriluzol 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 varken på råttor 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 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 något annat species.

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Kalciumvätefosfat

Majsstärkelse, pregelatiniserad

Kroskarmellosnatrium

Kiseldioxid, kolloidal vattenfri

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): Förvaras i ytterkartongen. Ljuskänsligt. Inga särskilda anvisningar gällande temperatur.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister (aluminium/aluminium) eller blister (aluminium/PVC), förpackningsstorlekar om 14, 20, 28, 56, 60, 84, 98, 112, 140 och 168 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

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

43569

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2011-03-04
Datum för den senaste förnyelsen: 2015-11-20

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-03-13