

1. LEGEMIDLETS NAVN

Riluzol Actavis 50 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Én filmdrasjert tablett inneholder 50 mg riluzol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

De filmdrasjerte tablettene er hvite eller off-white, ovale og bikonvekse, og merket "RL 50" på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Riluzol Actavis er indisert for å forlenge livet eller tiden til assistert ventilasjon hos pasienter med amyotrofisk lateralsklerose (ALS).

Kliniske studier har vist at Riluzol Actavis forlenger overlevelsen hos pasienter med ALS (se pkt. 5.1). Overlevelse var definert som pasienter som var i live, ikke intubert for assistert ventilasjon og uten trakeostomi.

Det er ingen holdepunkter for at riluzol har effekt på motoriske funksjoner, lungefunksjon, fascikulasjoner, muskelstyrke eller motoriske symptomer. Riluzol har ikke vist effekt ved langt fremskredet ALS.

Effekt og sikkerhet av riluzol er kun studert hos pasienter med ALS. Riluzol skal derfor ikke brukes av pasienter med andre typer motornevro sykdommer.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Riluzol Actavis bør kun igangsettes av spesialist med erfaring i behandling av motornevro sykdom.

Dosering

Anbefalt dose til voksne og eldre er 100 mg (50 mg hver 12. time). Ingen signifikant økt effekt kan forventes ved høyere døgndoser.

Spesielle pasientgrupper

Nedsatt nyrefunksjon

Riluzol anbefales ikke til pasienter med nedsatt nyrefunksjon, da studier av gjentatt dosering ikke er utført i denne pasientpopulasjonen (se pkt. 4.4).

Eldre

Basert på farmakokinetiske data er det ikke behov for spesielle forholdsregler i denne pasientgruppen.

Nedsatt leverfunksjon

Se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2.

Pediatrisk populasjon

Riluzol anbefales ikke til bruk i den pediatriske populasjonen på grunn av mangelfulle data om sikkerhet og effekt av riluzol ved nevrodegenerative sykdommer hos barn og unge.

Administrasjonsmåte

Oral administrering

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i avsnitt 6.1.

Leversykdom eller transaminaseverdier høyere enn 3 ganger øvre referanseverdi før start av behandling.

Pasienter som er gravide eller ammer.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Nedsatt leverfunksjon:

Riluzol bør foreskrives med forsiktighet til pasienter med patologiske leverfunksjonsprøver i anamnesen og hos pasienter med lett forhøyede serumtransaminaser (ASAT, ALAT opptil 3 ganger øvre referansegrense), bilirubin og/eller gammaglutamyltransferase (γ -GT) nivåer. Dersom forhøyede leververdier (spesielt forhøyet bilirubin) foreligger ved baseline, bør behandling med riluzol ikke igangsettes (se pkt. 4.8).

På grunn av risikoen for hepatitt, bør serumtransaminaser, inklusive ALAT, måles før og under behandling med riluzol. ALAT bør bestemmes hver måned de første 3 månedene av behandlingen, deretter hver tredje måned det første behandlingsåret og senere periodisk. Ved ALAT-stigning skal målinger gjøres oftere.

Riluzol bør seponeres ved ALAT-stigning til 5 ganger øvre referanseverdi eller mer. Det finnes ingen erfaring med dosereduksjon eller gjeninnsetting av riluzol hos pasienter med ALAT-stigning til 5 ganger øvre referanseverdi. Gjeninnsetting av riluzol hos disse pasientene kan derfor ikke anbefales.

Nøytropeni:

Pasientene bør oppfordres til å melde enhver febril tilstand til behandlende lege. Ved rapport om febril tilstand bør lege kontrollere antall hvite blodlegemer og ved nøytropeni bør riluzol seponeres (se pkt. 4.8).

Interstitiell lungesykdom:

Tilfeller av interstitiell lungesykdom har blitt rapportert hos pasienter behandlet med riluzol, noen tilfeller var alvorlige (se pkt. 4.8). Dersom respirasjonssymptomer som tørrhoste og/eller dyspné forekommer bør røntgen thorax utføres. Dersom funn tyder på interstitiell lungesykdom må riluzol seponeres umiddelbart. I de fleste rapporterte tilfellene forsvant symptomene etter seponering av legemidlet og symptomatisk behandling.

Nedsatt nyrefunksjon:

Det er ikke utført studier av gjentatt dosering hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Hjelpestoffer

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver filmdrasjerte tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen kliniske studier er utført for å undersøke riluzols interaksjon med andre legemidler.

In vitro-studier med humane mikrosomale leverpreparater antyder at CYP 1A2 er hovedisoenzymet som er involvert i den initiale oksidative metabolismen av riluzol. Hemmere av CYP 1A2 (f.eks. koffein, diklofenak, diazepam, nicergolin, klomipramin, imipramin, fluvoksamin, fenacetin, teofyllin, amitriptylin og kinoloner) kan potensielt redusere eliminasjonshastigheten av riluzol, mens induktorer av CYP 1A2 (f.eks. sigaretttrøyk, grillet mat, rifampicin og omeprazol) kan øke eliminasjonshastigheten av riluzol.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Riluzol Actavis er kontraindisert ved graviditet (se pkt. 4.3 og 5.3). Klinisk erfaring med riluzol hos gravide pasienter mangler.

Amming

Riluzol Actavis er kontraindisert ved amming (se pkt. 4.3 og 5.3). Det er ikke kjent om riluzol utskilles i morsmelk hos mennesker.

Fertilitet

Fertilitetsstudier på rotter avslørte noe nedsatt reproduksjonsevne og fertilitet ved doser på 15 mg/kg/dag (som er høyere enn terapeutisk dose), muligens på grunn av sedasjon og døsighet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Pasienter bør gjøres oppmerksom på risikoen for svimmelhet eller vertigo, og bør frarådes å kjøre bil eller betjene maskiner dersom slike symptomer opptrer.

Det er ikke utført studier på påvirkningen av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

I kliniske fase III studier, hvor pasienter med ALS ble behandlet med riluzol, var de vanligst rapporterte bivirkningene asteni, kvalme og unormale leverfunksjonsverdier.

Bivirkningstabell

Bivirkningene listet opp nedenfor er ordnet etter følgende frekvens: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Anemi	Alvorlig nøyтроpeni (se pkt. 4.4)
Forstyrrelser i immunsystemet			Anafylaktoid reaksjon, angioødem	
Nevrologiske sykdommer		Hodepine, svimmelhet, oral		

		parestesi, somnolens		
Hjertesykdommer		Takykardi		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			Interstitiell lungesykdom (se pkt. 4.4)	
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme	Diaré, abdominalsmerter, oppkast	Pankreatitt	
Sykdommer i lever og galleveier	Unormale leverfunksjonsprøver			Hepatitt
Hud- og underhudssykdommer				Utslett
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni	Smerter		

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Sykdommer i lever og galleveier

Økt alaninaminotransferase ble vanligvis observert innen 3 måneder etter behandlingsstart med riluzol; de var vanligvis forbigående og nivåene sank til under 2 ganger øvre referanseverdi etter 2 til 6 måneder mens behandlingen pågikk. Disse økte verdiene kan assosieres med gulsott. Hos pasienter (n=20) i kliniske studier med økt ALAT på mer enn 5 ganger øvre referanseverdi ble behandlingen seponert og nivåene gikk tilbake til mindre enn 2 ganger øvre referanseverdi innen 2 til 4 måneder i de fleste tilfeller (se pkt. 4.4.).

Data fra studier indikerer at asiatiske pasienter kan være mer utsatt for unormale leverfunksjonsverdier – 3,2 % (194/5995) av asiatiske pasienter og 1,8 % (100/5641) av kaukasiske pasienter.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens Legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Nevrologiske og psykiatriske symptomer, akutt toksisk encefalopati med stupor, koma og methemoglobinemi er blitt rapportert i enkelttilfeller.

Ved tilfeller av overdosering skal symptomlindrende og understøttende behandling gis.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre midler med virkning på nervesystemet, ATC-kode: N07XX02.

Virkningsmekanisme

Til tross for at patogenesen ved ALS ikke er fullstendig kjent, er det foreslått at glutamat (den primære eksitatoriske nevrotransmitter i sentralnervesystemet) spiller en rolle for celledød forbundet med sykdommen.

Riluzol antas å virke ved å hemme prosesser hvor glutamat er involvert. Virkningsmekanismen er uklar.

Klinisk effekt og sikkerhet

I en studie ble 155 pasienter randomisert til å motta riluzol 100 mg/dag (50 mg to ganger daglig) eller placebo, og fulgt i 12-21 måneder. Overlevelse som definert i pkt. 4.1, andre avsnitt, var signifikant forlenget hos pasienter som fikk riluzol sammenlignet med dem som fikk placebo. Median overlevelsestid var henholdsvis 17,7 måneder for riluzol versus 14,9 måneder for placebo.

I en dose-respons studie ble 959 pasienter med ALS randomisert til en av fire behandlingsgrupper med henholdsvis riluzol 50, 100, 200 mg/dag eller placebo, og ble fulgt i 18 måneder. Overlevelsen var signifikant høyere hos pasienter behandlet med riluzol 100 mg/dag sammenlignet med dem som fikk placebo. Effekten av riluzol 50 mg/dag var ikke statistisk signifikant sammenlignet med placebo, og effekten av 200 mg/dag var i hovedsak sammenlignbar med 100 mg/dag. Median overlevelsestid var henholdsvis 16,5 måneder for riluzol 100 mg/dag versus 13,5 måneder for placebo.

I en parallellgruppe-studie med formål å undersøke effekt og sikkerhet av riluzol hos pasienter med langt fremskreden sykdom, var overlevelse og motorisk funksjon i riluzolgruppen ikke signifikant forskjellig fra placebo. Hoveddelen av pasientene hadde en vitalkapasitet < 60 %.

I en dobbeltblind, placebokontrollert studie av effekt og sikkerhet av riluzol hos japanske pasienter, ble 204 pasienter randomisert til å motta 100 mg/dag (50 mg to ganger daglig) eller placebo, og ble fulgt i 18 måneder. I studien ble effekt målt ved manglende evne til å gå uten hjelp, tap av funksjonsevne i øvre ekstremiteter, trakeostomi, behov for kunstig ventilasjon, sondeernæring samt død. Overlevelse uten trakeostomi hos pasienter i riluzolgruppen var ikke signifikant forskjellig fra placebo. Imidlertid var studiestyrken lav med hensyn til muligheten av å oppdage forskjeller mellom behandlingsgruppene. En meta-analyse hvor denne og de overnevnte studiene inngår, viser en mindre markant effekt av riluzol på overlevelse sammenlignet med placebo, men forskjellene er fortsatt statistisk signifikante.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken av riluzol er undersøkt hos friske frivillige menn etter orale enkeltdoser på 25-300 mg og ved gjentatt oral dosering av 25-100 mg to ganger daglig. Plasmanivåene øker lineært med dosen, og den farmakokinetiske profilen er ikke doseavhengig. Ved gjentatt dosering (10 dagers behandling med 50 mg riluzol to ganger daglig) akkumuleres uforandret riluzol til omtrent det dobbelte og steady-state plasmanivåer oppnås på mindre enn 5 dager.

Absorpsjon

Riluzol absorberes raskt etter oral administrering med maksimal plasmakonsentrasjon innen 60-90 minutter ($C_{\max}=173 \pm 72$ ng/ml). Ca. 90 % av dosen absorberes og absolutt biotilgjengelighet er 60 ± 18 %. Hastigheten og graden av absorpsjon reduseres når riluzol gis samtidig med mat med høyt fettinnhold (reduksjon av $C_{\max}$ med 44 % og AUC med 17 %).

Fordeling

Riluzol har en uttalt distribusjon i hele kroppen, og er vist å krysse blod-hjernebarrieren. Distribusjonsvolumet av riluzol er 245 ± 69 l(3,4 l/kg). Riluzol er ca. 97 % er proteinbundet, hovedsakelig til serumalbumin og lipoproteiner.

Biotransformasjon

Hovedkomponenten i plasma er uforandret riluzol som metaboliseres i høy grad av cytokrom P450 med påfølgende glukuronidering. *In vitro*-studier med humane leverpreparater viser at det hovedsakelig er isoenzymet cytokrom P450 1A2 som bidrar til metabolismen av riluzol. Metabolittene som identifiseres i urin, er tre fenolderivater, ett ureidoderivat samt uforandret riluzol.

Riluzol metaboliseres hovedsakelig først ved oksydering via cytokrom P450 1A2 til N-hydroxy-riluzol (RPR112512), som er den viktigste aktive metabolitten. Denne metabolitten blir så hurtig konjugert til O- og N-glukuronider.

Utskillelse

Halveringstiden varierer fra 9 til 15 timer. Riluzol skilles hovedsakelig ut via urinen.

Ca. 90 % av dosen utskilles i urin. Glukuronider utgjør mer enn 85 % av metabolittene som gjenfinnes i urin. Kun 2 % av riluzol-dosen gjenfinnes uforandret i urinen.

Spesielle pasientgrupper

Nedsatt nyrefunksjon:

Det er ingen signifikante forskjeller i farmakokinetiske parametere mellom pasienter med moderat eller alvorlig kronisk nyreinsuffisiens (kreatininclearance 10-50 ml/min) og friske frivillige etter en oral enkeltdose på 50 mg riluzol.

Eldre:

Farmakokinetiske parametere for riluzol etter gjentatt dosering (4,5 dager med 50 mg riluzol gitt to ganger daglig) er upåvirket hos eldre pasienter (> 70 år).

Nedsatt leverfunksjon:

AUC for riluzol etter oral enkeltdose 50 mg øker med en faktor på ca. 1,7 hos pasienter med mild kronisk leversvikt og med en faktor på ca. 3 hos pasienter med moderat kronisk leversvikt.

Etnisk opprinnelse:

En klinisk studie utført for å evaluere farmakokinetikken til riluzol og dens metabolitt N-hydroksyriluzol etter gjentatt oral administrering to ganger daglig i 8 dager på 16 friske, voksne japanske og 16 kaukasiske menn, viste en lavere eksponering for riluzol i den japanske gruppen (C_{max} 0,85 [90 % CI 0,68-1,08] og AUC_{inf} 0,88 [90 % CI 0,69-1,13]) og lignende eksponering for metabolitten. Den kliniske betydningen av disse resultatene er ikke kjent.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Riluzol viste ikke noen karsinogene egenskaper i verken rotter eller mus.

Standard gentoksisitetstester utført med riluzol var negative. Testene med riluzols aktive hovedmetabolitt, ga positive resultater i to *in vitro*-tester. Omfattende testing i sju andre standard *in vitro*- og *in vivo*-tester viste ikke genotoksisk potensial for metabolitten. På grunnlag av disse resultatene, og tatt i betraktning de negative karsinogenitetsstudiene utført med riluzol i mus og rotte, vurderes den genotoksiske effekten av metabolitten ikke å være relevant for menneske.

Reduksjon i erytrocyttparametere og/eller endringer i leverparametere ble inkonsistent sett i subakutte og kroniske toksisitetsstudier i rotte og ape. Hemolytisk anemi ble observert i hund.

I én toksisitetsstudie med hunnrotter ble det hyppigere observert fravær av corpus luteum i ovariene til hunnrottene i behandlet gruppe sammenlignet med kontrollgruppen. Dette enkeltstående funnet er ikke observert i noen andre studier eller art.

Alle disse funn ble sett ved doser som var 2-10 ganger høyere enn den humane dose på 100 mg/dag.

Hos drektige rotter er det funnet at ^{14}C - riluzol passerer placenta til fosteret. Hos rotter er det vist at riluzol minker drektighetsraten og antall implantasjoner ved eksponeringer som tilsvarte minst det dobbelte av den systemiske eksponeringen hos mennesker under klinisk behandling. Ingen misdannelser er sett i reproduksjonstoksiske dyrestudier.

Hos diegivende rotter ble ^{14}C -riluzol påvist i melk.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Tablettkjerne:

Kalsiumhydrogenfosfat
Maisstivelse, pregelatinisert
Krysskarmellosenatrium
Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat

Drasjering OPADRY AMB hvit 03F28689 bestående av:

Hypromellose
Makrogol 6000
Titandioksid (E171)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Blisterpakninger (aluminium/aluminium): Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Blisterpakninger (aluminium/PVC): Oppbevar blisterpakningen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys. Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakninger (aluminium/aluminium) eller blisterpakninger (aluminium/PVC), pakningsstørrelser 28, 30, 56 og 60 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjordur
Island

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

07-5519

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 24.09.2009

Dato for siste fornyelse: 23.02.2014

10. OPPDATERINGSDATO

25.08.2023