****

 25. januar 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Glentek, filmovertrukne tabletter**

1. **D.SP.NR.**

 27878

1. **LÆGEMIDLETS NAVN**

 Glentek

1. **KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 En filmovertrukken tablet indeholder 50 mg riluzol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

1. **LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

Tabletten er hvid til råhvid, kapselformet, og filmovertrukket med facetslebet kant og mærket med ”381” på den ene side og ”G” på den anden side.

1. **KLINISKE OPLYSNINGER**
	1. **Terapeutiske indikationer**

Glentek anvendes for at forlænge livet eller tiden indtil mekanisk ventilation hos patienter med amyotrofisk lateral sklerose (ALS).

Kliniske undersøgelser har vist, at Glentek forlænger overlevelsen for patienter med ALS (se pkt. 5.1). Overlevelse er defineret som patienter, der var i live uden at være intuberet til mekanisk ventilation og uden trakeostomi.

Der er intet bevis for, at Glentek udviser terapeutisk effekt på den motoriske funktion, på lungefunktion, fascikulationer, muskelstyrke og motoriske symptomer. Glentek er ikke vist at være effektiv i behandlingen af de sene stadier af ALS.

Sikkerhed og effekt af Glentek ved andre motor-neuronsygdomme end ALS er ikke undersøgt. Derfor bør Glentek ikke bruges til patienter med andre former af motor neuronsygdomme.

* 1. **Dosering og administration**

 Behandling med Glentek bør kun iværksættes af speciallæger med erfaring i behandling af motor-neuronsygdomme.

Dosering

Anbefalet daglig dosis for voksne og ældre er 100 mg (50 mg hver 12. time). Der kan ikke forventes nogen signifikant bedre effekt af en højere daglig dosering.

Særlige populationer

*Nedsat nyrefunktion*

Glentek kan ikke anbefales til patienter med nedsat nyrefunktion, da der ikke er foretaget undersøgelser med gentagne doseringer hos denne patientgruppe (se pkt. 4.4).

*Ældre*

Med udgangspunkt i de farmakokinetiske undersøgelser er der ingen særlige anvisninger for brug af Glentek i denne patientgruppe.

*Nedsat leverfunktion*

Se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2.

*Pædiatrisk population*

Glentek anbefales ikke til pædiatriske patienter pga. manglende data vedrørende riluzols sikkerhed og virkning ved neurodegenerative sygdomme hos børn og unge.

Administration

Oral anvendelse

* 1. **Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt.6.1.

Leversygdom eller normalværdier af transaminase på mere end 3 gange øvre normalgrænse.

Patienter, som er gravide eller ammer.

* 1. **Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

 Nedsat leverfunktion

Riluzol bør gives med forsigtighed til patienter med anamnestisk patologisk leverfunktion eller til patienter med lidt forhøjede værdier af serum-transaminase (ALAT/SGPT, ASAT/SGOT op til 3 gange de øvre normalværdier), bilirubin og/eller gamma-glutamyl transferase (GGT) niveauer. Forhøjelse af udgangsværdien for adskillige leverfunktionsprøver (især forhøjet bilirubin) bør udelukke brugen af riluzol (se pkt. 4.8).

På grund af risikoen for hepatitis skal serum transaminaser, inklusive ALAT, måles før og under behandling med riluzol. I de første 3 måneder bør ALAT måles hver måned, resten af det første år hver 3. måned og derefter periodevis. ALAT bør undersøges oftere hos patienter, som viser ALAT stigning under behandling.

Riluzolbehandling bør afbrydes, hvis ALAT værdierne stiger til 5 gange øvre normalværdi. Der er ingen erfaring med dosisreduktion eller re-eksposition hos patienter, som har udviklet ALAT stigning til 5 gange normalværdien. Fornyet indgift af riluzol til patienter i denne situation kan ikke anbefales.

Neutropeni

Patienter bør indskærpes, at enhver febril sygdom skal rapporteres til deres læge. Tilfælde af febril sygdom bør tilskynde lægen at kontrollere leukocyttallet og at afbryde riluzol-behandling i tilfælde af neutropeni (se pkt. 4.8).

Interstitiel lungesygdom

Der har været rapporteret om tilfælde af interstitiel lungesygdom hos patienter i behandling med riluzol, hvoraf nogle var alvorlige (se pkt. 4.8). Hvis der opstår respiratoriske symptomer som tør hoste og/eller dyspnø, bør der tages et røntgenbillede af brystkassen, og ved tegn på eventuelle interstitielle lungesygdomme (f.eks. bilaterale diffuse lungeinfiltrater), bør behandling med riluzol seponeres øjeblikkeligt. I de fleste af de rapporterede tilfælde forsvandt symptomerne efter seponering af lægemidlet og ved behandling af symptomerne.

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke udført undersøgelser med gentagne doseringer hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

* 1. **Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ingen kliniske studier, der har vurderet interaktion mellem riluzol og andre lægemidler.

*In vitro*-studier med anvendelse af human lever mikrosomale præparationer antyder, at CYP 1A2 er det principielle isoenzym involveret i den initiale oxidative metabolisme af riluzol. Hæmmere af CYP 1A2 (f.eks. coffein, diclofenac, diazepam, nicergolin, clomipramin, imipramin, fluvoxamin, phenacetin, theophyllin, amitriptylin og quinoloner) kan potentielt nedsætte riluzols eliminationshastighed, hvorimod stoffer, der fremmer CYP 1A2 (f.eks. cigaretrygning, grillmad, rifampicin og omeprazol) kan øge eliminationshastigheden af riluzol.

* 1. **Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Glentek er kontraindiceret under graviditeten (se pkt. 4.3 og 5.3).

Klinisk erfaring med riluzol mangler hos gravide.

Amning

Glentek er kontraindiceret hos ammende kvinder (se pkt. 4.3 og 5.3).

Det vides ikke, om riluzol udskilles i human mælk.

Fertilitet

Fertilitetsstudier hos rotter viste en mindre forringelse af reproduktionsevne og fertilitet ved doser på 15 mg/kg/dag (hvilket er højere end den terapeutiske dosis). Dette skyldes sandsynligvis sedation og apati.

* 1. **Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Mærkning.

Patienter bør advares om muligheden for at blive svimmel eller omtåget, og de bør opfordres til ikke at køre bil eller betjene maskiner, hvis disse symptomer opstår.

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

* 1. **Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

I kliniske studier, fase III, udført på ALS patienter behandlet med riluzol, var de mest almindeligt rapporterede bivirkninger asteni, kvalme og abnorme leverfunktionstest.

Tabel over bivirkninger

Inden for hver enkelt frekvensgruppe skal bivirkningerne opstilles efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger skal anføres først. Følgende benævnelser anvendes: Meget almindelige (≥1/10), almindelige (≥1/100 til <1/10), ikke almindelige (≥1/1.000 til <1/100), sjældne (≥1/10.000 til <1/1.000), meget sjældne (<1/10.000), ikke kendte (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Meget****almindelige** | **Almindelige** | **Ikke****almindelige** | **Ikke****kendte** |
| **Blod og lymfesystem** |  |  | Anæmi | Alvorligneutropeni(se pkt. 4.4) |
| **Immunsystemet** |  |  | Anafylaktoidreaktion,angioødem |  |
| **Nervesystemet** |  | Hovedpine,svimmelhed, oralparæstesi,døsighed |  |  |
| **Hjerte** |  | Takykardi |  |  |
| **Luftveje, thorax og****Mediastinum** |  |  | Interstitiellungesygdom(se pkt. 4.4) |  |
| **Mave-tarm-kanalen** | Kvalme | Diarré,abdominalsmerter,opkastning | Pankreatitis |  |
| **Hud og subkutane væv** |  |  |  | Udslæt |
| **Lever og galdeveje** | Abnormeleverfunktionstests |  |  | Hepatitis |
| **Almene symptomer og reaktioner på****administrationsstedet** | Asteni | Smerter |  |  |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Lever og galdeveje*

Øget alanin aminotransferase i de første tre måneder efter påbegyndt behandling med riluzol; det var oftest forbigående, og niveauet vendte tilbage til under dobbelt ULN efter 2 til 6 måneder ved fortsat behandling. Disse forøgelser kan være forbundet med gulsot. Hos patienter fra kliniske studier (n=20), hvor ALAT var forøget til mere end 5 gange ULN, blev behandlingen stoppet, og niveauet faldt til mindre end 2 gange ULN, i de fleste tilfælde inden for 2-4 måneder (se pkt. 4.4).

Data fra studier indikerer, at asiatiske patienter kan være mere udsatte for abnorme leverfunktionstest - 3,2 % (194/5995) af asiatiske patienter mod 1,8 % (100/5641) af patienter med kaukasisk afstamning.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

* 1. **Overdosering**

Neurologiske og psykiatriske symptomer, akut toksisk encefalopati med feberdøs, koma og methæmoglobinæmi er blevet observeret i enkelte tilfælde.

I tilfælde af overdosering er behandlingen symptomatisk og understøttende.

* 1. **Udlevering**

 A

1. **FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**
	1. **Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Centralnervesystemet, øvrige lægemidler. ATC-kode: N07XX02.

Virkningsmekanisme

Skønt patogenesen ved ALS ikke er helt belyst, er der dog en formodning om, at glutaminat (den primære, eksitatoriske neurotransmitter i centralnervesystemet) spiller en stor rolle for celledød ved sygdommen.

Riluzol formodes at virke ved hæmning af glutamatprocessen. Virkningsmekanismen er uklar.

Klinisk virkning og sikkerhed

I en klinisk undersøgelse blev 155 patienter randomiseret til enten riluzol 100 mg/dag (50 mg bid) eller placebo, og de blev fulgt i 12 til 21 måneder. Overlevelsen, som defineret i andet afsnit af pkt. 4.1, var signifikant forlænget for de patienter, der havde fået riluzol sammenlignet med de patienter, som fik placebo. Den mediane overlevelse var 17,7 måneder for riluzolgruppen mod 14,9 måneder for placebogruppen.

I en dosis-virkningsundersøgelse blev 959 patienter med ALS randomiseret til en af fire behandlingsgrupper: Riluzol 50, 100, 200 mg/dag eller placebo og de blev fulgt i 18 måneder. Hos patienter behandlet med riluzol 100 mg/dag var overlevelsen signifikant forlænget sammenlignet med patienter, som fik placebo. Effekten af riluzol 50 mg/dag var ikke signifikant forskellig fra placebo, og effekten af 200 mg/dag var i al væsentlighed sammenlignelig med 100 mg/dag. Den mediane overlevelse nærmede sig 16,5 måneder mod 13,5 måneder for henholdsvis riluzol 100 mg/dag og placebo.

I en parallelgruppeundersøgelse designet til at bestemme effekten og sikkerheden af riluzol hos patienter i et sent stadium af sygdommen afveg overlevelse og motorisk funktion under riluzol-behandling ikke signifikant fra placebo. I denne undersøgelse havde flertallet af patienterne en vitalkapacitetsratio på mindre end 60 %.

I et dobbelt-blindt, placebokontrolleret studie, der var designet til at undersøge effekt og sikkerhed hos japanske patienter, blev 204 patienter randomiseret til enten 100 mg riluzol/dag (50 mg 2 gange dagligt) eller placebo. Patienterne blev fulgt i 18 måneder. I dette studie blev effekten målt på manglende evne til at gå alene, tab af funktionsevne i de øvre lemmer, trakeostomi, behov for kunstig ventilering, fødeindtagelse gennem sonde eller død. Trakeostomifri overlevelse var ikke signifikant højere hos patienter behandlet med riluzol sammenlignet med placebo. Imidlertid var styrken af dette studie til at bestemme forskelle mellem grupperne lav. Metaanalyser, der inkluderede dette studie og de ovenfor nævnte, viste en mindre tydelig effekt på overlevelse i riluzolgruppen sammenlignet med placebo, selvom forskellene forblev statistisk signifikante.

* 1. **Farmakokinetiske egenskaber**

Riluzols farmakokinetik er undersøgt hos raske, mandlige frivillige efter peroral enkeltdosering af 25 til 300 mg og efter gentagen oral dosering af 25 til 100 mg to gange dagligt. Plasmaniveauerne stiger lineært med dosis, og den farmakokinetiske profil er dosisuafhængig. Ved gentagen indgift (10 dages behandling med 50 mg riluzol to gange dagligt) fordobles akkumulationen af uomdannet riluzol i plasma, og steady-state nås på mindre end 5 dage.

Absorption

Riluzol absorberes hurtigt efter peroral administration med maksimal plasmakoncentration efter 60 til 90 minutter (Cmax = 173 ± 72 (sd) ng/ml). Ca.90 % absorberes, og den absolutte biotilgængelighed er 60 ± 18 %.

Hastigheden og graden af absorption reduceres, når riluzol gives med fedtholdige måltider (fald i Cmax på 44 %, fald af AUC på 17 %).

Distribution

Riluzol fordeles i hele kroppen og har vist sig at passere blod-hjerne-barrieren. Distributionsvolumen for riluzol er ca. 245 ± 69 l (3,4 l/kg). Riluzol er ca. 97 % proteinbundet og bindes hovedsageligt til serumalbumin og lipoproteiner.

Biotransformation

Uomdannet riluzol er hovedkomponenten i plasma og metaboliseres ekstensivt af cytokrom P450 og følgende glucuronidering. *In vitro*-undersøgelser med humane leverpræparationer viste, at cytokrom P450 1A2 er det væsentlige isoenzym i riluzol metabolismen. Metabolitterne, som identificeres i urinen, er tre fenolderivater, et ureidoderivat og uomdannet riluzol.

Den primære metaboliske vej for riluzol er initial oxidation af cytokrom P450 1A2 fremstillende N-hydroxy-riluzol (RPR112512), riluzols aktive hovedmetabolit. Denne metabolit glucuronokonjugeres hurtigt til O- og N-glucuronider.

Elimination

Eliminationshalveringstiden går fra 9 til 15 timer. Riluzol udskilles hovedsageligt i urinen. Den samlede udskillelse i urinen udgør ca. 90 % af dosis. Glucuroniderne udgør mere end 85 % af metabolitterne i urinen. Kun 2 % af en riluzoldosis blev genfundet uomdannet i urinen.

Særlige populationer

*Nedsat nyrefunktion*

Efter indgift af en enkelt peroral dosis på 50 mg riluzol er der ikke fundet signifikante forskelle i de farmakokinetiske parametre målt hos patienter med moderat eller svær kronisk nedsat nyrefunktion (creatininclearence mellem 10 og 50 ml/min) sammenlignet med raske frivillige.

*Ældre*

Hos ældre (>70 år) bliver riluzols farmakokinetik ikke påvirket af gentagne doser (4,5 dages behandling med 50 mg riluzole to gange dagligt).

*Nedsat leverfunktion*

Efter indgift af en enkelt peroral dosis riluzol på 50 mg stiger AUC 1,7 gange hos patienter med mild kronisk nedsat leverfunktion og ca. 3 gange hos patienter med moderat kronisk nedsat leverfunktion.

*Race*

Der blev udført et klinisk forsøg for at undersøge farmakokinetikken af riluzol og dets metabolit N-hydroxyriluzol efter gentagen oral administration 2 gange dagligt i 8 dage til 16 japanske mænd og 16 kaukasiske mænd, alle voksne og raske. Resultaterne viste lavere eksponering af riluzol i den japanske gruppe (*Cmax 0,85* [90 % KI 0,68-1,08] og AUCinf. 0,88 [90 % KI 0,69-1,13]) og lignende eksponering for metabolitten. Den kliniske betydning af disse resultater er ukendt.

* 1. **Non-kliniske sikkerhedsdata**

Riluzol viser ingen tegn på carcinogene egenskaber hverken i rotter eller mus.

Standardtest for genotoksicitet udført med riluzol, var negative. Test af riluzols væsentligste, aktive metabolit gav positive resultater i to *in vitro*-test. Intensiv testning i syv andre standard *in vitro*- eller *in vivo*-forsøg viste ikke noget genotoksisk potentiale for metabolitten. På basis af disse resultater og de negative forsøg af riluzols carcinogenese på mus og rotter taget i betragtning anses den genotoksiske effekt af denne metabolit for værende uden relevans for mennesker.

Inkonsistente reduktioner i det røde blodbillede og/eller ændringer i leverparametrene blev observeret i de subakutte og kroniske toksicitetsundersøgelser hos rotter og aber. Hæmolytisk anæmi blev observeret hos hunde.

I en enkelt toksicitetsundersøgelse blev fravær af corporar lutea observeret ved en højere incidens i ovarier fra behandlede rotter sammenlignet med kontrolgruppe. Dette isolerede fund blev ikke observeret i andre studier eller arter.

De nævnte fund blev observeret ved doser 2-10 gange højere end den humane dosis på 100 mg/dag.

Hos gravide rotter er der konstateret passage af 14C-riluzol over placenta til fostret. Hos rotter nedsatte riluzol frekvensen af graviditet og antallet af fostre ved doser, der var mindst to gange den dosis, som mennesker får under behandling. Der blev ikke observeret misdannelser i dyrereproduktionsstudierne.

Hos diegivende rotter blev 14C-riluzol detekteret i mælken.

1. **FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**
	1. **Hjælpestoffer**

Tabletkerne:

Calciumhydrogenphosphat, vandfrit

Mikrokrystallinsk cellulose

Croscarmellosenatrium

Kolloid vandfri silica

Magnesiumstearat

Overtræk:

Hypromellose

Titandioxid (E171)

Macrogol 400

* 1. **Uforligeligheder**

Ikke relevant.

* 1. **Opbevaringstid**

3 år.

* 1. **Særlige opbevaringsforhold**

 Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

* 1. **Emballagetype og pakningsstørrelser**

PVC/PVDC-aluminium blister. Hver pakning indeholder 28, 56 eller 98 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

* 1. **Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Glenmark Arzneimittel GmbH

Industriestr. 31

82194 Gröbenzell

Tyskland

**Repræsentant**

Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB

Propellergatan 2

211 15 Malmö

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 48994

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 15. august 2012

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 25. januar 2025