13. april 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Riluzol ”PMCS”, filmovertrukne tabletter**

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

 27439

1. **LÆGEMIDLETS NAVN**

 Riluzol ”PMCS”

1. **KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver filmovertrukken tablet indeholder 50 mg riluzol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

1. **LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukken tablet

Næsten hvide, runde, bikonvekse, filmovertrukne tabletter, diameter 8 mm

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

Riluzol PMCS er indiceret til at forlænge livet eller tiden til mekanisk ventilation hos patienter med amyotrofisk lateralsklerose (ALS).

Kliniske undersøgelser har vist, at riluzol forlænger overlevelsen for patienter med ALS (se pkt. 5.1). Overlevelse blev defineret som patienter, der var i live uden at være intuberet til mekanisk ventilation og uden trakeostomi. Der er intet bevis for, at riluzol udviser en terapeutisk virkning på den motoriske funktion, på lungefunktionen, fascikulationer, muskelstyrke og motoriske symptomer. Riluzol har ikke vist sig at være effektiv til behandling af de sene stadier af ALS.

Riluzols sikkerhed og virkning er kun blevet undersøgt ved ALS. Derfor bør riluzol ikke anvendes til patienter med andre former for motorneuronsygdomme.

* 1. **Dosering og administration**

Behandling med riluzol bør kun påbegyndes af speciallæger med erfaring i behandling af motorneuronsygdomme.

Dosering

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

Specielle populationer

*Pædiatrisk population*

Riluzol bør ikke anvendes til pædiatriske patienter, pga. manglende dokumentation for sikkerhed og virkning af riluzol ved neurodegenerative sygdomme hos børn og unge.

*Nedsat nyrefunktion*

Riluzol bør ikke anvendes til patienter med nedsat nyrefunktion, da der ikke er foretaget undersøgelser med gentagne doser hos denne population (se pkt. 4.4).

*Ældre*

Med udgangspunkt i de farmakokinetiske data er der ingen særlige anvisninger for brug af riluzol for denne population.

*Nedsat leverfunktion*

Se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2.

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 baseline transaminaser over 3 gange den øvre normalgrænse.

Patienter, som er gravide eller ammer.

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

Nedsat leverfunktion

Riluzol bør ordineres med forsigtighed til patienter med unormal leverfunktion i anamnesen, eller til patienter med let forhøjede serum-transaminaser (ALT/SGPT, AST/SGOT op til 3 gange den øvre normalgrænse (ULN)), bilirubin og/eller gamma-glutamyltransferase (GGT) niveauer. Forhøjelser ved baseline af flere leverfunktionsprøver (især forhøjet bilirubin) bør udelukke brugen af riluzol (se pkt. 4.8).

På grund af risikoen for hepatitis skal serum-transaminaser, herunder ALT, måles før og under behandling med riluzol. ALT skal måles hver måned i løbet af de første 3 måneders behandling, hver 3. måneder i løbet af resten af det første år og derefter periodisk. ALT-niveauer skal måles hyppigere hos patienter, der udvikler forhøjede ALT-niveauer.

Riluzol skal seponeres, hvis ALT-niveauerne forøges til 5 gange ULN. Der er ingen erfaring med dosisreduktion eller gentagen eksponering hos patienter, der har udviklet en forhøjelse af ALT til 5 gange ULN. Gentagen indgivelse af riluzol til patienter i denne situation kan ikke anbefales.

Neutropeni

Det bør indskærpes over for patienterne, at de skal rapportere alle febersygdomme til lægen. Rapportering af en febersygdom bør tilskynde lægen til at kontrollere leukocyttallet og seponere riluzol i tilfælde af neutropeni (se pkt. 4.8).

Interstitiel lungesygdom

Der er blevet rapporteret om tilfælde af interstitiel lungesygdom hos patienter i behandling med riluzol, hvoraf nogle var svære (se pkt. 4.8). Hvis der opstår luftvejssygdomme, såsom tør hoste og/eller dyspnø, skal der udføres radiografi af brystet, og hvis fundene tyder på interstitiel lungesygdom (f.eks. bilaterale diffuse lungeuklarheder) skal riluzol straks seponeres. I størstedelen af de rapporterede tilfælde forsvandt symptomerne efter seponering og symptomatisk behandling.

Nedsat nyrefunktion

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

Riluzol PMCS indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

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

Der er ikke udført nogen kliniske undersøgelser til evaluering af interaktioner mellem riluzol og andre lægemidler.

*In vitro-*undersøgelser med humane levermikrosomale præparater tyder på, at CYP 1A2 er det primære isoenzym involveret i den indledende oxidative metabolisme af riluzol. Hæmmere af CYP 1A2 (f.eks. koffein, diclofenac, diazepam, nicergolin, clomipramin, imipramin, fluvoxamin, phenacetin, theophyllin, amitriptylin og quinoloner) kan muligvis nedsætte riluzols eliminationshastighed, hvorimod stoffer, der fremmer CYP 1A2 (f.eks. cigaretrygning, grillmad, rifampicin og omeprazol) kan øge eliminationshastigheden for riluzol.

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

Graviditet

Riluzol er kontraindiceret under graviditeten (se pkt. 4.3 og 5.3). Klinisk erfaring med riluzol mangler hos gravide.

Amning

Riluzol er kontraindiceret til ammende kvinder (se pkt. 4.3 og 5.3). Det er ukendt, om riluzol udskilles i human mælk.

Fertilitet

Fertilitetsforsøg i rotter viste en let forringelse af den reproduktive ydeevne og fertilitet ved doser på 15 mg/kg/dag (hvilket er højere end den terapeutiske dosis). Dette skyldes muligvis sedation og letargi.

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

Mærkning.

Patienter bør advares om muligheden for svimmelhed eller vertigo, og det frarådes, at de fører motorkøretøj eller betjener 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 fase III kliniske undersøgelser, udført hos ALS-patienter behandlet med riluzol, var de mest almindeligt rapporterede bivirkninger asteni, kvalme og unormale leverfunktionsprøver.

Liste over bivirkninger

Bivirkningerne er opstillet nedenfor, opdelt i frekvensgrupper med de følgende benævnelser: meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000), meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Blod og lymfesystem

*Ikke almindelig:* Anæmi

*Ikke kendt:* Svær neutropeni (se pkt. 4.4)

Immunsystemet

*Ikke kendt:* Anafylaktoid reaktion, angioødem

Nervesystemet

*Almindelig:* Hovedpine, svimmelhed, oral paræstesi og somnolens

Hjerte

*Almindelig:* Takykardi

Luftveje, thorax og mediastinum

*Ikke almindelig:* Interstitiel lungesygdom (se pkt. 4.4)

Mave-tarm-kanalen

*Meget almindelig:* Kvalme

*Almindelig:* Diarré, abdominalsmerter, opkastning

*Ikke almindelig:* Pankreatitis

Lever og galdeveje

*Meget almindelig:* Unormale leverfunktionsprøver\*. Forøget alaninaminotransferase forekom normalt inden for 3 måneder efter påbegyndt behandling med riluzol. De var normalt forbigående og niveauerne vendte tilbage til under dobbelt ULN efter 2 til 6 måneder ved fortsat behandling. Disse forøgelser kan være forbundet med gulsot. Hos patienter (n=20) fra kliniske undersøgelser, hvor ALT var forøget til mere end 5 gange ULN, blev behandlingen seponeret, og niveauet faldt i de fleste tilfælde til under 2 gange ULN inden for 2 til 4 måneder (se pkt. 4.4).

*Ikke kendt:* Hepatitis

Hud og subkutane væv

*Ikke kendt:* Udslæt

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

*Meget almindelig:* Asteni

*Almindelig:* Smerter.

\* Undersøgelsesdata indikerer, at asiatiske patienter kan være mere udsatte over for unormale leverfunktionsprøver - 3,2 % (194/5995) af asiatiske patienter og 1,8 % (100/5641) af kaukasiske patienter.

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

Virkningsmekanisme

Skønt patogenesen af ALS ikke er helt belyst formodes det, at glutamat (den primære excitatoriske neurotransmitter i centralnervesystemet) spiller er rolle for celledød ved sygdommen.Riluzol formodes at virke ved at hæmme glutamatprocessen. Virkningsmekanismen er uklar.

Klinisk virkning og sikkerhed

I en undersøgelse blev 155 patienter randomiseret til enten riluzol 100 mg/dag (50 mg to gange dagligt) eller placebo, og de blev fulgt i 12 til 21 måneder. Overlevelse, som defineret i andet afsnit i pkt. 4.1, var signifikant forlænget for de patienter, der fik riluzol, sammenlignet med de patienter, som fik placebo. Den mediane overlevelse var 17,7 måneder sammenlignet med 14,9 måneder for hhv. riluzol og placebo.

I en dosis-interval-undersøgelse 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, der fik placebo. Virkningen af riluzol 50 mg/dag var ikke statistisk signifikant forskellig fra placebo, og virkningen af 200 mg/dag var i al væsentlighed sammenlignelig med 100 mg/dag. Den mediane overlevelsestid nærmede sig hhv. 16,5 måneder versus 13,5 måneder for riluzol 100 mg/dag og placebo.

I en undersøgelse med parallelle grupper, som var beregnet til at vurdere sikkerhed og virkning af riluzol hos patienter i et sent stadium af sygdommen, afveg overlevelsestid og motorisk funktion under riluzol-behandling ikke signifikant fra placebo. I denne undersøgelse havde flertallet af patienterne en vitalkapacitet på under 60 %.

I en dobbeltblindet, placebokontrolleret undersøgelse, der var beregnet til at vurdere sikkerhed og virkning af riluzol hos japanske patienter, blev 204 patienter randomiseret til riluzol 100 mg/dag (50 mg to gange dagligt) eller placebo, og de blev fulgt i 18 måneder. I denne undersøgelse blev virkningen vurderet ved manglende evne til at gå selv, tab af funktionsevne i overekstremiteter, trakeostomi, behov for kunstig ventilation, fødeindtagelse gennem sonde eller død. Trakeostomi-fri overlevelse hos patienter i behandling med riluzol var ikke signifikant forskellig fra placebo. Imidlertid var styrken af denne undersøgelse til at detektere forskelle mellem behandlingsgrupperne lav. Metaanalyser, herunder denne undersøgelse og de undersøgelser, der beskrives ovenfor, viste en mindre udtalt virkning på overlevelse for riluzol sammenlignet med placebo, selvom forskellene forblev statistisk signifikante.

* 1. **Farmakokinetiske egenskaber**

Riluzols farmakokinetik er blevet evalueret hos raske mandlige frivillige efter en enkelt, oral indgivelse af 25 til 300 mg, og efter oral flerdosisindgivelse på 25 til 100 mg 2 gange dagligt. Plasmaniveauerne stiger lineært med dosis, og den farmakokinetiske profil er dosis-uafhængig. Ved flerdosisindgivelse (10 dages behandling med 50 mg riluzol 2 gange dagligt), fordobles akkumulationen af uomdannet riluzol i plasma, og steady-state nås på under 5 dage.

Absorption

Riluzol absorberes hurtigt efter oral indgivelse med maksimal plasmakoncentration efter 60 til 90 minutter (Cmax = 173 ± 72 (SD) ng/ml). Omkring 90 % af dosis absorberes, og den absolutte biotilgængelighed er 60 ± 18 %.

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

Fordeling

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

Biotransformation

Uomdannet riluzol er hovedkomponenten i plasma, og det metaboliseres i høj grad af cytokrom P450 og efterfølgende glucuronidering. In vitro-undersøgelser med humane leverpræparater demonstrerede, at cytokrom P450 1A2 er det primære isoenzym involveret i metabolismen af riluzol. Metabolitterne, som identificeres i urinen, er tre fenolderivater, et ureido-derivat og uomdannet riluzol.

Den primære metaboliske vej for riluzol er indledende oxidation af cytokrom P450 1A2, hvilket danner N‑hydroxy-riluzol (RPR112512), riluzols aktive hovedmetabolit. Denne metabolit glucuronokonjugeres hurtigt til O- og N-glucoronider.

Elimination

Eliminationshalveringstiden varierer fra 9 til 15 timer. Riluzol elimineres hovedsageligt via urinen. Den samlede udskillelse i urinen udgør ca. 90 % af dosis. Glucuronider udgør over 85 % af metabolitterne i urinen. Kun 2 % af en riluzol-dosis blev genfundet uomdannet i urinen.

Specielle populationer

*Nedsat nyrefunktion*

Der er ingen signifikante forskelle i de farmakokinetiske parametre hos patienter med moderat eller svær kronisk nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance mellem 10 og 50 ml/min) sammenlignet med raske frivillige efter en enkelt oral dosis af 50 mg riluzol.

*Ældre*

Hos ældre (>70 år) er riluzols farmakokinetiske parametre efter flerdosisindgivelse (4,5 dages behandling med 50 mg riluzol 2 gange dagligt) ikke påvirket.

*Nedsat leverfunktion*

Efter en enkelt oral dosis på 50 mg øges AUC for riluzol med ca. 1,7 gange hos patienter med mild kronisk nedsat leverfunktion, og med omkring 3 gange hos patienter med moderat kronisk nedsat leverfunktion.

*Race*

En klinisk undersøgelse, der blev udført til at evaluere farmakokinetikken af riluzol og dets metabolit N‑hydroxy-riluzol efter gentagen oral indgivelse 2 gange dagligt i 8 dage hos 16 raske japanere og 16 kaukasiske voksne mænd viste en lavere eksponering over for riluzol for den japanske gruppe (*Cmax 0,85* [90 % CI 0,68-1,08] og AUCinf. 0,88 [90 % CI 0,69-1,13]), og en sammenlignelig eksponering over for metabolitten. Den kliniske signifikans af disse resultater er ikke kendt.

* 1. **Non-kliniske sikkerhedsdata**

Riluzol viste ingen tegn på karcinogenicitetspotentiale, hverken i rotter eller mus.

Standardprøver for genotoksicitet udført med riluzol var negative. Prøver på den aktive hovedmetabolit fra riluzol gav positive resultater i to in vitro-prøver. Intensive tests i 7 andre standard *in vitro-* eller *in vivo-*assays viste ikke noget genotoksisk potentiale for metabolitten. På basis af disse data, og i betragtning af de negative karcinogenicitetsforsøg med riluzol i mus og rotter, anses den genotoksiske virkning af denne metabolit ikke for at have relevans for mennesker.

Reduktioner af røde blodlegemeparametre og/eller ændringer af leverparametre blev bemærket inkonsistent i subakutte og kroniske toksicitetsforsøg i rotter og aber. Der blev observeret hæmolytisk anæmi i hunde. I et enkelt toksicitetsforsøg blev der observeret fravær af corpora lutea med en højere incidens i ovarier fra behandlede hunrotter, sammenlignet med en kontrolgruppe med hunrotter. Dette isolerede fund blev ikke observeret i andre forsøg eller hos andre arter.

Alle disse fund blev observeret med doser, som var 2-10 gange større end den humane dosis på 100 mg/dag.

Hos gravide rotter er der detekteret passage af 14C- riluzol over placenta til fosteret. I rotter nedsatte riluzol graviditetshyppigheden og antallet af fostre ved eksponeringsniveauer, som er mindst dobbelt så høje som den systemiske eksponering hos mennesker, der får klinisk behandling. Der blev ikke observeret misdannelser i reproduktionsforsøg med dyr.

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

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

Tabletkerne:

Calciumhydrogenphosphat, vandfrit

Granuleret mikrokrystallinsk cellulose

Croscarmellosenatrium

Silica, kolloid vandfri

Magnesiumstearat

Filmovertræk:

Hypromellose

Titandioxid (E171)

Macrogol 400

* 1. **Uforligeligheder**

Ikke relevant.

* 1. **Opbevaringstid**

5 år.

* 1. **Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

* 1. **Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blister eller enhedsdosis blister af OPA/Al/PVC -folie og betræk af aliminiumsfolie, karton.

Pakningsstørrelse: 10, 30, 50, 56, 60, 90 og 100 filmovertrukne tabletter.

(1×10, 3×10, 5×10, 4×14 eller 8×7, 6×10, 9×10 og 10×10 filmovertrukne tabletter.)

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført

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

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

PRO.MED.CS Praha a.s.

Telčská  377/1, Michle

140 00 Praha 4

Tjekkiet

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 47472

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 21. september 2011

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 13. april 2023