SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

RILUTEK 50 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg riluzol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet
De tabletten zijn capsulevormig, wit en eenzijdig gegraveerd met "RPR 202".

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

RILUTEK wordt toegepast om de duur van het leven of de tijd tot mechanische beademing te verlengen bij patiënten met amyotrofische lateraalsclerose (ALS).

Klinische onderzoeken hebben aangetoond dat RILUTEK bij patiënten met ALS de duur van overleving verlengt (zie rubriek 5.1.).
Onder overleving wordt verstaan: patiënten die in leven zijn, niet geïntubeerd voor mechanische beademing en zonder tracheotomie.
Er zijn geen aanwijzingen dat RILUTEK een therapeutisch effect heeft op motoriek, longfunctie, fasciculaties, spierkracht en motorische symptomen.
Voor RILUTEK is niet aangetoond dat het tijdens de late stadia van ALS werkzaam is.

De veiligheid en werkzaamheid van RILUTEK is alleen onderzocht bij ALS. Daarom dient RILUTEK niet in enige andere motore-neuronziekte te worden gebruikt.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met RILUTEK dient alleen te worden gestart door specialisten die ervaring hebben met de behandeling van motore-neuronziekten.

Dosering
De aanbevolen dagelijkse dosis voor volwassenen of ouderen is 100 mg (50 mg elke 12 uur).
Van hogere dagelijkse doses mag geen significant beter resultaat worden verwacht.

Speciale patiëntengroepen

Verminderde nierfunctie
RILUTEK wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met verminderde nierfunctie omdat onderzoeken met herhaalde doses niet bij deze patiëntengroep zijn verricht. (zie rubriek 4.4.).

Ouderen
Op basis van de farmacokinetische gegevens, zijn er geen speciale instructies voor het gebruik van Rilutek bij deze patiëntengroep.

Verminderde leverfunctie
Zie rubrieken 4.3., 4.4 en 5.2.

Pediatrische patiënten
RILUTEK wordt niet aanbevolen voor gebruik bij pediatrische patiënten vanwege een gebrek aan gegevens over de veiligheid en de werkzaamheid van riluzol bij neurodegeneratieve ziekten bij kinderen of adolescenten.

Wijze van toediening
Oraal gebruik

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
Leveraandoeningen of transaminasen-uitgangswaarden van meer dan 3 maal de bovenste grens van de normaalwaarden.

Patiënten die zwanger zijn of borstvoeding geven.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Verminderde leverfunctie
Riluzol dient met voorzichtigheid te worden voorgeschreven bij patiënten met een anamnese van afwijkende leverfunctie, of bij patiënten met licht verhoogde serumtransaminasen (ALT/SGPT; AST/SGOT tot 3 maal de bovenste grens van de normaalwaarden (ULN)), bilirubine- en/of gamma-glutamyl transferase (γ-GT)- waarden. Het gebruik van riluzol dient te worden nagelaten bij verhoogde uitgangswaarden van verschillende leverfunctietesten (met name bij verhoogd bilirubine) (zie rubriek 4.8.).

Vanwege het risico op hepatitis dienen serumtransaminasen, met inbegrip van ALT, vóór en tijdens de therapie met riluzol te worden bepaald. ALT dient tijdens de eerste 3 maanden van de behandeling iedere maand te worden bepaald, daarna iedere 3 maanden gedurende de rest van het eerste jaar en vervolgens periodiek. Bij patiënten bij wie verhoogde ALT-spiegels optreden dienen ALT-spiegels frequenter te worden bepaald.

Indien de ALT-spiegels tot 5 maal de ULN stijgen, moet de riluzoltherapie worden gestaakt. Er is geen ervaring met het verminderen van de dosering of het opnieuw toedienen bij patiënten bij wie zich een verhoging van ALT heeft ontwikkeld tot 5 maal de ULN. Het wordt afgeraden riluzol opnieuw toe te dienen aan deze patiënten.

Neutropenie
Patiënten dienen erop te worden gewezen dat zij aandoeningen die gepaard gaan met koorts aan hun arts moeten melden. Bij melding van aandoeningen die gepaard gaan met koorts dient de arts direct het aantal witte bloedcellen te controleren en in geval van neutropenie de behandeling met riluzol te staken (zie rubriek 4.8.).

Interstitiële longziekte
Gevallen van interstitiële longziekte zijn gerapporteerd bij patiënten die behandeld werden met riluzol, waarvan sommige gevallen ernstig waren (zie rubriek 4.8). Als zich ademhalingssymptomen ontwikkelen zoals droge hoest en/of dyspnoe, dient radiografie van de borstkas uitgevoerd te worden; indien de bevindingen lijken te duiden op interstitiële longziekte (bijv. bilaterale diffuse opaciteiten in de long) dient de behandeling met riluzol onmiddellijk gestaakt te worden. In de meeste gerapporteerde gevallen verdwenen de symptomen na beëindiging van de medicatie en na symptomatische behandeling.

Verminderde nierfunctie
Er zijn geen onderzoeken met herhaalde doses uitgevoerd bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.2).

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis van 300 mg, d.w.z. dat het in wezen ‘natriumvrij’is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen klinische onderzoeken verricht om de interacties van riluzol met andere geneesmiddelen te beoordelen.

In vitro onderzoeken waarbij gebruik werd gemaakt van humane microsomale leverpreparaten, wijzen erop dat CYP 1A2 het voornaamste isozyme is dat betrokken is bij het initiële oxidatieve metabolisme van riluzol. Remmers van CYP 1A2 (b.v. coffeïne, diclofenac, diazepam, nicergoline, clomipramine, imipramine, fluvoxamine, fenacetine, theofylline, amitriptyline en chinolonen) kunnen mogelijk de snelheid van eliminatie van riluzol verminderen, terwijl inductoren van CYP 1A2 (b.v. sigarettenrook, op houtskool geroosterd voedsel, rifampicine en omeprazol) de snelheid van eliminatie van riluzol kunnen verhogen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
RILUTEK is gecontra-indiceerd bij zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 5.3).
Bij zwangere vrouwen ontbreekt klinische ervaring met riluzol.

Borstvoeding
RILUTEK is gecontra-indiceerd bij vrouwen die borstvoeding geven (zie rubrieken 4.3 en 5.3).
Het is niet bekend of riluzol bij de mens in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Vruchtbaarheid
Vruchtbaarheidsstudies in de rat hebben een lichte vermindering van de voortplantingsactiviteit en de vruchtbaarheid aangetoond bij doses van 15 mg/kg/dag (wat hoger is dan de therapeutische dosis), waarschijnlijk vanwege sedatie en lethargie.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Patiënten moeten worden gewaarschuwd voor mogelijke duizeligheid of vertigo, en hen moet worden aangeraden niet te rijden of machines te gebruiken als deze symptomen zich voordoen.

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
In ALS patiënten die behandeld werden met riluzol in fase III klinisch onderzoek, waren de meest gerapporteerde bijwerkingen asthenie, misselijkheid en abnormale leverfunctietesten.

Tabel van bijwerkingen
Classificatie van verwachte frequenties:

Zeer vaak (≥1/10); vaak (≥ 1/100, <1/10); soms (≥1/1000, <1/100); zelden (≥1/10.000, <1/1000); zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

	Zeer vaak	**Vaak**	**Soms**	**Niet bekend**
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen			anemie	ernstige neutropenie (zie rubriek 4.4)
Immuunsysteem-aandoeningen			anafylactische reactie, angio-oedeem	
Zenuwstelsel-aandoeningen		hoofdpijn, duizeligheid, orale paresthesie en slaperigheid		
Hart-aandoeningen		tachycardie		
Ademhalings-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			interstitiële longziekte (zie rubriek 4.4)	
Maagdarmstelsel-aandoeningen	misselijkheid	diarree, buikpijn, braken	pancreatitis	
Huid- en onderhuidaandoeningen				rash
Lever- en galaandoeningen	abnormale lever-functietesten			hepatitis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen	asthenie	pijn		

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen
Lever- en galaandoeningen
Verhoogd alanine aminotransferase werd meestal waargenomen binnen 3 maanden na aanvang van de behandeling met riluzol; dit was meestal tijdelijk van aard en de spiegels keerden terug naar een tweemaal lagere ULN na 2 tot 6 maanden terwijl de behandeling werd voortgezet. Deze

verhogingen kunnen in verband worden gebracht met geelzucht. Tijdens klinische onderzoeken onder patiënten (n = 20) met een ALT-verhoging van 5 maal de ULN werd de behandeling gestaakt en keerden de spiegels in de meeste gevallen binnen 2 tot 4 maanden terug naar minder dan tweemaal de ULN-spiegel (zie rubriek 4.4).

Onderzoeksresultaten toonden aan dat abnormale leverfunctietesten vaker voorkwamen bij Aziatische patiënten – 3,2% (194/5995) bij Aziatische patiënten ten opzichte van 1,8% (100/5641) bij Kaukasische patiënten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten: www.fagg.be – Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be – E-mail: adr@fagg-afmps.be
Nederland: Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb – Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

In geïsoleerde gevallen zijn neurologische en psychiatrische symptomen, acute toxische encefalopathie met stupor, coma en methemoglobinemie waargenomen.

In geval van overdosering is de behandeling symptomatisch en ondersteunend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: overige geneesmiddelen werkzaam op het centrale zenuwstelsel, ATC code: N07XX02.

Werkingsmechanisme
Alhoewel de pathogenese van amyotrofische lateraalsclerose (ALS) niet volledig opgehelderd is, zijn er aanwijzingen dat glutamaat (de primaire prikkelopwekkende neurotransmitter in het centrale zenuwstelsel) een rol speelt bij celdood tijdens de ziekte.

Verondersteld wordt dat riluzol werking bezit door remming van glutamaatprocessen. Het werkingsmechanisme is onduidelijk.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In een onderzoek kregen 155 patiënten willekeurig dagelijks 100 mg (2 maal daags 50 mg) riluzol toegediend of een placebo, met een follow-up-periode van 12 tot 21 maanden.

Overleving, zoals gedefinieerd in de tweede paragraaf van rubriek 4.1, was significant verlengd bij de patiënten die riluzol kregen toegediend in vergelijking met de patiënten in de placebogroep. De mediane overlevingsduur bedroeg 17,7 maanden versus 14,9 maanden voor riluzol respectievelijk placebo.

In een onderzoek, uitgevoerd om de dosering te bepalen, werden 959 patiënten met ALS willekeurig ingedeeld in één van vier behandelingsgroepen (50, 100, 200 mg per dag of een placebo) die gedurende een periode van 18 maanden werden gevolgd. Patiënten behandeld met dagelijks 100 mg riluzol leefden significant langer dan patiënten die placebo kregen toegediend. Het effect van 50 mg per dag was statistisch niet significant beter in vergelijking tot placebo en het effect van 200 mg per dag was in wezen vergelijkbaar met dat van 100 mg per dag. De mediane overlevingsduur bedroeg respectievelijk 16,5 maanden versus 13,5 maanden voor riluzol 100 mg/dag en placebo.

In een onderzoek met parallel-groepen, uitgevoerd om de werkzaamheid en veiligheid van riluzol aan te tonen bij patiënten in een vergevorderd stadium van de ziekte, verschilde binnen de riluzolgroep overlevingsduur en motoriek niet significant van die binnen de placebogroep. In deze studie had de meerderheid van de patiënten een vitale capaciteitsratio van minder dan 60%.

In een dubbelblind placebo-gecontroleerd onderzoek uitgevoerd om de werkzaamheid en veiligheid van riluzol vast te stellen bij Japanse patiënten, kregen 204 patiënten willekeurig 100 mg/dag (2 maal daags 50 mg) riluzol of placebo toegediend met een follow-up periode van 18 maanden. In deze studie, werd de werkzaamheid vastgesteld op basis van het onvermogen om alleen te lopen, functieverlies van de bovenste ledematen, tracheostomie, behoefte aan kunstmatige beademing, sondevoeding of overlijden. Tracheostomie-vrije overleving bij patiënten die behandeld werden met riluzol verschilde niet significant van placebo. Echter, de betrouwbaarheid van deze studie om verschillen tussen de behandelgroepen te ontdekken was gering. Meta-analyse van deze studie en de hierboven beschreven studies laat een minder opvallend effect op de overleving zien voor riluzol ten opzichte van placebo alhoewel de verschillen statistisch gezien significant blijven.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische eigenschappen van riluzol zijn onderzocht bij gezonde mannelijke vrijwilligers na een eenmalige orale toediening van 25 tot 300 mg en na herhaalde orale toediening van 25 tot 100 mg, 2 maal daags. Plasmaspiegels nemen lineair toe met de dosis. Het farmacokinetisch profiel is onafhankelijk van de dosis. Bij herhaalde toediening (50 mg riluzol bid, gedurende 10 dagen), stijgt de plasmaspiegel van onveranderd riluzol tot ongeveer het 2-voudige en een steady-state wordt bereikt in minder dan 5 dagen.

Absorptie
Riluzol wordt na orale toediening snel geabsorbeerd. Maximale plasmaconcentraties worden binnen 60 tot 90 minuten bereikt (C_{max} = 173 ± 72 (SD) ng/ml). Ongeveer 90% van de dosis wordt geabsorbeerd. De absolute biologische beschikbaarheid van riluzol is 60 ± 18%.

De snelheid en de mate van absorptie verminderen als riluzol wordt ingenomen tijdens vetrijke maaltijden (44% daling C_{max}; 17% daling AUC).

Distributie
Riluzol wordt over het gehele lichaam verdeeld en passeert de bloed-hersenbarrière. Het verdelingsvolume is ongeveer 245 ± 69 l (3,4 l/kg). De eiwitbinding van riluzol, voornamelijk aan serumalbumine en lipoproteïnen, is ca. 97%.

Biotransformatie
In het plasma wordt voornamelijk onveranderd riluzol aangetroffen dat uitgebreid wordt gemetaboliseerd via cytochroom P450, gevolgd door glucuronidatie.

In *in vitro* onderzoek met humane leverpreparaten werd aangetoond dat cytochroom P450 1A2 het belangrijkste iso-enzym is dat bij het metabolisme van riluzol een rol speelt. De metabolieten die zijn geïdentificeerd in de urine zijn drie fenolderivaten, één ureido-derivaat en onveranderd riluzol.

De primaire metabole route voor riluzol is initiële oxidatie via cytochroom P450 1A2, resulterend in N-hydroxy-riluzol (RPR112512), het voornaamste actieve metaboliet van riluzol. Dit metaboliet wordt snel geconjugeerd tot O-en N-glucuroniden.

Eliminatie
De eliminatiehalfwaardetijd varieert van 9 tot 15 uur. Riluzol wordt voornamelijk via de urine uitgescheiden.
Langs deze weg wordt ca. 90% van de dosis uitgescheiden. Meer dan 85% van de metabolieten in de urine waren glucuroniden. Slechts 2% van de riluzol-dosis was als onveranderde stof terug te vinden in de urine.

Speciale patiëntengroepen

Verminderde nierfunctie
Er is geen significant verschil in farmacokinetische parameters tussen patiënten met matige tot ernstige chronische nierinsufficiëntie (creatinineklaring tussen 10 en 50 ml.min^{-1}) en gezonde vrijwilligers na éénmalige orale dosis van 50 mg riluzol.

Ouderen
De farmacokinetische parameters van riluzol worden bij ouderen (>70 jaar) na het toedienen van meerdere doseringen (behandeling gedurende 4,5 dag met 2x daags 50 mg riluzol) niet beïnvloed.

Verminderde leverfunctie
Na éénmalige orale dosis van 50 mg neemt de AUC van riluzol met ongeveer factor 1,7 toe bij patiënten met lichte chronische leverinsufficiëntie en met ongeveer factor 3 bij patiënten met matige chronische leverinsufficiëntie.

Etnische groepen
Klinisch onderzoek om de farmacokinetiek van riluzol en de metaboliet N-hydroxyriluzol na herhaalde orale toediening tweemaal daags gedurende 8 dagen aan 16 gezonde Japanse en 16 Kaukasische volwassen mannen te evalueren, toonde een lagere blootstelling van riluzol (C_{max} 0,85 [90% CI 0,68 – 1,08] and $AUC_{inf.}$ 0,88 [90% CI 0,69 – 1,13]) aan bij de Japanse patiënten en een gelijknamige blootstelling aan de metaboliet. De klinische relevantie van deze resultaten is niet bekend.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Riluzol liet bij de rat en bij de muis geen enkel carcinogeen potentieel zien.

Standaard genotoxiciteitstesten uitgevoerd met riluzol waren negatief. Testen met de voornaamste actieve metaboliet van riluzol gaven een positieve uitslag in twee in vitro testen. Intensief testen in zeven andere standaard in vitro of in vivo tests lieten geen genotoxisch potentieel van de metaboliet zien. Op basis van deze data, en rekening houdend met de negatieve testen op de carcinogenesis van riluzol in de muis en rat, wordt het genotoxische effect van deze metaboliet als niet relevant beschouwd bij mensen.

Verlagingen van de parameters van rode bloedcellen en/of veranderingen van leverparameters werden inconsistent waargenomen in subacute en chronische toxiciteitsstudies bij ratten en apen. Bij honden werd hemolytische anemie waargenomen.
In één toxiciteitsstudie werd met een hogere incidentie de afwezigheid van corpora lutea waargenomen in de ovaria van de behandelde vrouwelijke ratten vergeleken met de controlegroep. Deze geïsoleerde bevinding werd niet in enige andere studie of diersoort waargenomen.

Al deze bevindingen werden waargenomen bij doseringen die 2-10 maal hoger waren dan de humane dosering van 100 mg/dag.

Bij zwangere ratten is passage van ^{14}C-riluzol via de placenta naar de foetus waargenomen.
Bij ratten veroorzaakte riluzol een daling van het percentage zwangerschappen en het aantal innestelingen bij blootstellingsniveau's van tenminste 2 maal hoger dan de systemische blootstelling van mensen die klinisch behandeld worden. In voortplantingsstudies bij dieren zijn geen misvormingen waargenomen.

Bij zogende ratten werd ^{14}C-riluzol in de moedermelk aangetroffen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern:
Calciumwaterstoffosfaat, watervrij;
Microkristallijne cellulose;
Colloïdaal siliciumdioxide, watervrij;
Magnesiumstearaat;
Croscarmellosenatrium.

Coating:
Hypromellose;
Macrogol 6000;
Titaandioxide (E171).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Dit geneesmiddel heeft geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Tabletten zijn verpakt in ondoorzichtige PVC/aluminium doordrukstrips.
Een verpakking bevat 56 tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/96/010/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunning: 10 juni 1996
Datum van laatste hernieuwing: 10 juni 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

07/2024