Emylif

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Emylif 50 mg orodispergeerbare film

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke orodispergeerbare film bevat 50 mg riluzol

Hulpstoffen met bekend effect: Elke orodispergeerbare film bevat 2 mg fructose
Dit geneesmiddel bevat ook zonnegeel FCF (E110)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Orodispergeerbare film.
Oranje, rechthoekige, oraal op te lossen, dunne film (32 mm x 22 mm) met “R50” in wit gedrukt aan één kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Emylif is geïndiceerd voor de behandeling van amyotrofe laterale sclerose (ALS) bij volwassenen (zie rubriek 5.1).

Emylif is niet werkzaam gebleken in de late stadia van ALS.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met riluzol mag alleen worden gestart door gespecialiseerde artsen met ervaring in de behandeling van motorneuronziekten.

Dosering
De aanbevolen dagelijkse dosis voor volwassenen of oudere mensen is 100 mg (50 mg elke 12 uur). Er wordt geen significant hoger voordeel verwacht bij hogere dagelijkse doses.

Speciale populaties
Verminderde nierfunctie
Riluzol wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met een nierfunctiestoornis, aangezien onderzoeken met herhaalde doses niet werden uitgevoerd bij deze populatie (zie rubriek 4.4).

Ouderen
Op basis van farmacokinetische gegevens, zijn er geen speciale instructies voor het gebruik van riluzol in deze populatie.

Leverinsufficiëntie
Zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van Emylif voor de behandeling van ALS bij kinderen zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening
Emylif wordt oraal toegediend.

- De handen moeten schoon en droog zijn voordat u Emylif vastneemt, zodat de orodispergeerbare film niet aan de vingers blijft kleven.
- Vouw het foliesachet om op de doorlopende lijn aan de bovenkant.
- Houd het sachet rechtop, omgevouwen op de doorlopende lijn, scheur langs de inkeping in de richting van de pijl op de zijkant van het sachet om het te openen.
- Haal de Emylif orodispergeerbare film uit het foliesachet. Elk sachet bevat één dosis Emylif.
- De Emylif-film mag niet gevouwen worden.
- Plaats de Emylif-film op de tong, de film zal aan de tong kleven en beginnen op te lossen.
- Wanneer de mond gesloten is, wordt normaal gezien het speeksel ingeslikt, terwijl Emylif wordt opgelost.
- Emylif mag niet ingenomen worden met vloeistoffen, noch gekauwd of uitgespuugd worden.
- De patiënt mag niet praten terwijl Emylif oplost.
- Na toediening van Emylif, dienen de handen te worden gewassen.
- Na toediening van Emylif, wordt aanbevolen om voorzichtig te zijn bij het innemen van voedsel (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Leverziekte of baseline transaminasen hoger dan 3 keer de bovengrens van normaal.

Patiënten die zwanger zijn of borstvoeding geven.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Leverstoornissen
Riluzol moet zorgvuldig worden voorgeschreven bij patiënten met een voorgeschiedenis van abnormale leverfunctie, of bij patiënten met een licht verhoogde serumtransaminasespiegel (ALT/SGPT; AST/SGOT tot 3 keer de bovengrens van het normale bereik (ULN)), bilirubine en/of gamma-glutamyltransferase (GGT) niveaus. Bij baseline verhogingen van verschillende leverfunctietests (vooral verhoogde bilirubine) is het gebruik van riluzol uitgesloten (zie rubriek 4.8).

Vanwege het risico op hepatitis, moeten serumtransaminasen, inclusief ALT, bepaald worden vóór en tijdens de behandeling met riluzol. ALT moet elke maand worden bepaald tijdens de eerste 3 maanden van de behandeling, elke 3 maanden tijdens de rest van het eerste jaar, en op regelmatige basis daarna. ALT-spiegels moeten vaker worden bepaald bij patiënten die verhoogde ALT-niveaus hebben.

Riluzol moet worden stopgezet als de ALT-spiegels verhoogd zijn tot 5 maal de ULN. Er is geen ervaring met dosisverlaging of herbehandeling bij patiënten die een verhoging van ALT hadden tot 5 keer de ULN. Het opnieuw toedienen van riluzol aan patiënten in deze situatie wordt niet aanbevolen.

Neutropenie
Patiënten moeten worden geïnstrueerd om eventuele temperatuursverhoging aan hun artsen te melden. Meldingen van temperatuursverhoging moeten artsen aansporen om het aantal witte bloedcellen te controleren en onmiddellijk te stoppen met riluzol in geval van neutropenie (zie rubriek 4.8).

Interstitiële longziekte
Er zijn gevallen van interstitiële longziekte gemeld bij patiënten die werden behandeld met riluzol, een aantal van hen waren ernstig (zie rubriek 4.8). Als er zich respiratoire symptomen voordoen, zoals droge hoest en/of dyspneu, dient er een thoraxfoto te worden genomen, en in geval van bevindingen die wijzen op interstitiële longziekte (bijv. bilaterale diffuus longopaciteit), moet riluzol onmiddellijk worden stopgezet. In de meeste gevallen verdwenen de symptomen na stopzetting van het geneesmiddel en symptomatische behandeling.

Nierinsufficiëntie
Onderzoeken met herhaalde doses werden niet uitgevoerd bij patiënten met nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

Orale hypoesthesie
In een onderzoek met eenmalige dosis bij gezonde proefpersonen werd milde tijdelijke orale hypesthesie gemeld. De mediane tijd tot optreden was binnen 1 minuut na de toediening en de mediane duurtijd 40 minuten. Wanneer orale hypesthesie optreedt, wordt aanbevolen om voorzichtig te zijn bij het innemen van voedsel, tot het symptoom verbetert (zie rubriek 4.2).

De inslikveiligheid van Emylif is niet beoordeeld bij patiënten met ernstige sialorroe of dysfagie. Emylif moet met voorzichtigheid worden toegediend aan deze patiënten.

Fructose
Elke orodispergeerbare film bevat 2 mg fructose. Fructose kan de tanden beschadigen.

Dit geneesmiddel bevat ook zonnegeel FCF (E110), dat een allergische reacties kan veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen klinische onderzoeken uitgevoerd naar interacties van riluzol met andere geneesmiddelen.

In vitro onderzoeken waarbij gebruik werd gemaakt van humane microsomale leverpreparaten, wijzen erop dat CYP 1A2 het voornaamste iso-enzym is dat betrokken is bij het initiële oxidatieve metabolisme van riluzol. Remmers van CYP 1A2 (bijv. cafeïne, diclofenac, diazepam, nicergoline, clomipramine, imipramine, fluvoxamine, fenacetine, theofylline, amitriptyline en quinolonen) kunnen mogelijk de eliminatie van riluzol vertragen, terwijl inductoren van CYP 1A2 (bijv. sigarettenrook, voedsel bereid op houtskool, rifampicine en omeprazol) de eliminatie van riluzol kunnen versnellen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Emylif is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 5.3).
Klinische ervaring met riluzol bij zwangere vrouwen ontbreekt.

Borstvoeding
Emylif is gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding (zie rubriek 4.3 en 5.3).
Het is niet bekend of riluzol in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Vruchtbaarheid
Vruchtbaarheidsstudies bij ratten brachten een lichte verstoring van de reproductiecapaciteit en de vruchtbaarheid aan het licht bij doses van 15 mg/kg/dag (wat hoger is dan de therapeutische dosis), waarschijnlijk als gevolg van 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 worden aangeraden niet te rijden of machines te bedienen als deze symptomen zich voordoen.

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
In klinische fase III-onderzoeken bij ALS patiënten behandeld met riluzol, waren de vaakst gemelde bijwerkingen asthenie, misselijkheid en afwijkende leverfunctietests.

Samenvatting van bijwerkingen in tabelvorm
De bijwerkingen gerangschikt volgens frequentie worden hieronder weergegeven, met de volgende indeling: zeer vaak (≥1/10); vaak (≥1/100,< 1/10); soms (≥1/1.000,< 1/100); zelden (≥1/10.000,< 1/1.000) en 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	Orale hypesthesie	Hoofdpijn, duizeligheid, orale paresthesie somnolentie		
Hart-aandoeningen		Tachycardie		
Ademhalings-stelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			Interstitiële longziekte (zie rubriek 4.4)	
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Misselijkheid	Diarree, buikpijn, braken	Pancreatitis	
Huid en onderhuid-aandoeningen				Uitslag
Lever- en galaandoeningen	Afwijkende leverfunctietests			Hepatitis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen	Asthenie	Pijn		

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen
Lever- en galaandoeningen
Verhoogde alanineaminotransferase trad meestal op binnen 3 maanden na het opstarten van de behandeling met riluzol. Dit was meestal van voorbijgaande aard en de niveaus keerden terug naar minder dan twee keer de ULN na 2 tot 6 maanden terwijl de behandeling werd voortgezet. Deze verhogingen kunnen gepaard gaan met geelzucht. Bij patiënten (n = 20) uit klinische onderzoeken met verhogingen van ALT naar meer dan 5 keer de ULN, werd de behandeling stopgezet en de niveaus keerden in de meeste gevallen terug naar minder dan 2 maal de ULN binnen 2 tot 4 maanden (zie rubriek 4.4). Onderzoeksgegevens tonen aan dat Aziatische patiënten vatbaarder kunnen zijn voor afwijkende leverfunctietesten - 3,2% (194/5995) van de Aziatische patiënten en 1,8% (100/5641) van de blanke 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
Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03 1210 BRUSSEL	Postbus 97 1000 BRUSSEL Madou

Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.be

Nederland
Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb
Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Neurologische en psychiatrische symptomen, acute toxische encefalopathie met stupor, coma en methemoglobinemie werden waargenomen in geïsoleerde gevallen.

In geval van overdosering is de behandeling symptomatisch en ondersteunend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere geneesmiddelen zenuwstelsel, ATC-code: N07XX02.

Werkingsmechanisme
Hoewel de pathogenese van ALS niet volledig bekend is, wordt gesuggereerd dat glutamaat (de belangrijkste prikkelende neurotransmitter in het centrale zenuwstelsel) een rol speelt bij celdood in de ziekte.

Riluzol wordt verondersteld te werken door het remmen van glutamaatprocessen. Het werkingsmechanisme is onduidelijk.

Klinische werkzaamheid en veiligheid
In een onderzoek werden 155 patiënten gerandomiseerd naar riluzol 100 mg (50 mg tweemaal daags) of placebo, en opgevolgd voor 12 tot 21 maanden. Overleving, gedefinieerd als patiënten die in leven zijn, niet geïntubeerd voor mechanische beademing en zonder tracheotomie, was aanzienlijk verlengd voor patiënten die riluzol kregen, in vergelijking met patiënten die placebo kregen. De gemiddelde overlevingstijd was 17,7 maanden versus 14,9 maanden voor respectievelijk riluzol en placebo.

In een dosisbepalend onderzoek werden 959 patiënten met ALS gerandomiseerd naar één van de vier behandelingsgroepen: riluzol 50, 100, 200 mg/dag, of placebo, en opgevolgd gedurende 18 maanden. Bij patiënten die werden behandeld met riluzol 100 mg/dag, was de overleving aanzienlijk hoger in vergelijking met patiënten die placebo kregen. Het effect van riluzol 50 mg/dag was statistisch gezien niet significant in vergelijking met placebo en het effect van 200 mg/dag was in wezen vergelijkbaar met dat van 100 mg/dag. De gemiddelde overlevingstijd benaderde 16,5 maanden versus 13,5 maanden voor respectievelijk riluzol 100 mg/dag en placebo.

In een onderzoek met parallelle groepen ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van riluzol bij patiënten in een laat stadium van de ziekte, verschilden de overlevingstijd en het motorisch functioneren onder riluzol niet significant van die van placebo. In dit onderzoek had de meerderheid van de patiënten een vitale capaciteit van minder dan 60%.

In een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek om de werkzaamheid en veiligheid van riluzol te beoordelen bij Japanse patiënten, werden 204 patiënten gerandomiseerd naar riluzol 100 mg (50 mg tweemaal daags) of placebo en opgevolgd gedurende 18 maanden. In dit onderzoek werd de werkzaamheid beoordeeld op: niet meer zelfstandig kunnen stappen, verlies van de bovenarmfunctie, tracheotomie, noodzaak van kunstmatige beademing, sondevoeding of overlijden. Overleving zonder tracheotomie bij patiënten die werden behandeld met riluzol, verschilde niet significant van de placebo. Echter, het onderscheidingsvermogen van dit onderzoek voor het aantonen van verschillen tussen de behandelingsgroepen was laag. Een meta-analyse, waaronder dit onderzoek en die die hierboven worden beschreven, toonde een minder opvallend effect op overleving voor riluzol in vergelijking met placebo, hoewel de verschillen statistisch significant waren.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van riluzol werd beoordeeld bij gezonde mannelijke vrijwilligers na eenmalige orale toediening van 25 tot 300 mg en na meervoudige orale toediening van 25 tot 100 mg tweemaal daags. De plasmaniveaus nemen lineair toe met de dosis en het farmacokinetische profiel is dosisonafhankelijk. Bij herhaalde toediening (50 mg riluzol b.i.d., gedurende 10 dagen), stijgt de plasmaspiegel van onveranderd riluzol tot ongeveer het tweevoudige en een stabiele toestand wordt bereikt in minder dan 5 dagen.

Absorptie
Riluzol wordt snel geabsorbeerd na orale toediening met maximale plasmaconcentraties die zich binnen 60 tot 90 minuten (C_{max}=173 ± 72 (sd) ng/ml) voordoen. Ongeveer 90% van de dosis wordt geabsorbeerd en de absolute biologische beschikbaarheid is 60 ± 18%.

De snelheid en mate van absorptie neemt af wanneer riluzol wordt toegediend met vetrijke maaltijden (daling in C_{max} van 44%, afname in AUC van 17%).

In een onderzoek naar bio-equivalentie waren de totale blootstelling van riluzol 50 mg tabletten en riluzol 50 mg orodispergeerbare film vergelijkbaar (C_{max} ratio: 117,05%; 90% BI: 110,43-124,06%; AUC0-t Ratio: 111,82; 90% BI: 108,25-115,50; AUC0-inf-Ratio: 111,83; 90% BI: 108,19-115,59).

Distributie
Riluzol wordt uitgebreid over het lichaam verdeeld en er werd aangetoond dat het de bloed-hersenbarrière overschrijdt. Het distributievolume van riluzol is ongeveer 245 ± 69 l (3,4 l/kg). Riluzol is ongeveer 97% eiwitgebonden en het bindt zich voornamelijk aan serumalbumine en aan lipoproteïnen.

Biotransformatie
Onveranderd riluzol is het hoofdbestanddeel in plasma en wordt uitgebreid gemetaboliseerd door het cytochroom P450 en daaropvolgende glucuronidering. In in vitro onderzoeken met menselijke 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 is initiële oxidatie door cytochroom P450 1A2 dat N-hydroxy-riluzol (RPR112512) produceert, de belangrijkste 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 uitgescheiden in de urine.
De totale uitscheiding in de urine vertegenwoordigt ongeveer 90% van de dosis. Meer dan 85% van de metabolieten in de urine waren glucuroniden. Slechts 2% van een dosis riluzol werd onveranderd teruggevonden in de urine.

Speciale populaties
Verminderde nierfunctie
Er is geen significant verschil in farmacokinetische parameters tussen patiënten met matige of ernstige chronische nierinsufficiëntie (creatinineklaring tussen 10 en 50 ml/min) en gezonde vrijwilligers na een eenmalige 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 tweemaal daags 50 mg riluzol) niet beïnvloed.

*Leverinsufficiëntie*De AUC van riluzol na een eenmalige orale dosis van 50 mg vermeerdert 1,7-voudig bij patiënten met lichte chronische leverinsufficiëntie en ongeveer 3-voudig bij patiënten met matige chronische leverinsufficiëntie.

Etnische groepen
Een klinisch onderzoek uitgevoerd voor het evalueren van de farmacokinetiek van riluzol en zijn metaboliet
N-hydroxy-riluzol na herhaalde orale toediening tweemaal daags gedurende 8 dagen bij 16 gezonde Japanse en 16 blanke volwassen mannen, toonde in de Japanse groep een lagere blootstelling aan riluzol (C_{max} 0,85 [90% BI 0,68-1,08] en AUC_{inf}. 0,88 [90% BI 0,69-1,13]) en soortgelijke blootstelling aan de metaboliet. Het klinisch belang van deze resultaten zijn niet bekend.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Riluzol toonde geen carcinogeen potentieel bij ratten of muizen.

De standaardtesten voor genotoxiciteit uitgevoerd met riluzol waren negatief. De tests op de belangrijkste actieve metaboliet van riluzol gaven positieve resultaten in twee in-vitrotesten. Intensieve tests in zeven andere standaard *in-vitro* of *in-vivo*-assays toonde geen genotoxisch potentieel van de metaboliet. Op basis van deze gegevens en rekening houdend met de negatieve onderzoeken naar de carcinogenese van riluzol bij muizen en ratten, wordt het genotoxisch effect van deze metaboliet niet beschouwd als relevant bij mensen.

Dalingen in de parameters van rode bloedcellen en/of wijzigingen in leverparameters werden niet consistent waargenomen in subacute en chronische toxiciteit bij ratten en apen. Bij honden werd hemolytische anemie waargenomen.
In een enkel toxiciteitsonderzoek werd het ontbreken van de corpora lutea met een hogere incidentie waargenomen in de eierstokken van vrouwelijke ratten die behandeld waren, vergeleken met de controlegroep ratten. Deze geïsoleerde bevinding werd niet waargenomen in een ander onderzoek of bij andere diersoorten.

Al deze bevindingen werden waargenomen bij doses die 2 tot 10 keer hoger waren dan de menselijke dosis van 100 mg/dag.

Bij de zwangere ratten werd de overdracht van ^{14}C-riluzol over de placenta naar de foetus geconstateerd. Bij ratten verlaagt riluzol de kans op zwangerschap en het aantal implantaties, bij blootstellingsniveaus die minstens tweemaal zo groot waren als de systemische blootstelling bij mensen die een klinische behandeling kregen. Er werden geen misvormingen waargenomen in reproductieve studies bij dieren.
Bij zogende ratten werd ^{14}C-riluzol gedetecteerd in de melk.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Orodispergeerbare film:
Polacrilex hars
Pullulan (E1204)
Xylitol (E 967)
Hypromellose (E 464)
Glycerol (E 422)
Glycerolmonooleaat
Sucralose (E 955)
Fructose
Macrogol
Honingaroma
Xanthaangom
Citroenaroma
Zonnegeel FCF (E 110)

Witte inkt: gezuiverd water, titaandioxide (E 171), propyleenglycol (E 1520), hypromellose (E 464), isopropylalcohol, SDA 3A alcohol (ethanol en methanol).

Aanwezigheid van sporen van het antioxidant gebutyleerd hydroxytolueen (BHT, E321).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Het primaire verpakkingsmateriaal is een sachet, dat wordt geopend en verwijderd vóór toediening. Het materiaal van het sachet bestaat uit twee identieke lagen van een polyester-/laminaatfolie.

Elke kartonnen doos bevat 14, 28, 56, 98, 112, 140 sachets.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Zambon S.p.A.
Via Lillo del Duca 10
20091 BRESSO (MI) - Italië
Tel: +39 02 665241
Fax: +39 02 66501492
E-mail: info.zambonspa@zambongroup.com

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

BE660947

RVG 128985

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

BE: 22/12/2022
NL: 09/11/2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

De laatste gedeeltelijke herziening van de tekst betreft rubriek 6.3: 28 mei 2025

Datum van goedkeuring: 05/2025