

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Riluzol AB 50 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg riluzol.
Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Witte of gebroken witte, ovale en biconvexe filmomhulde tabletten, aan één zijde met opdruk RL 50.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Riluzol AB is geïndiceerd voor verlenging van de levensduur of van de tijd tot mechanische beademing bij patiënten met amyotrofische lateraalsclerose (ALS).

Klinisch onderzoek heeft aangetoond dat riluzol bij patiënten met ALS de overlevingsduur verlengt (zie rubriek 5.1). Overleving was gedefinieerd als patiënten in leven, niet geïntubeerd voor mechanische beademing, en zonder tracheotomie.

Er zijn geen aanwijzingen dat riluzol een therapeutisch effect heeft op de motoriek, longfunctie, fasciculaties, spierkracht en motorische symptomen. Er is van riluzol niet aangetoond dat het werkzaam is in de late stadia van ALS.

De veiligheid en werkzaamheid van riluzol zijn alleen onderzocht bij ALS. Riluzol dient daarom niet gebruikt te worden bij patiënten met een andere vorm van motorneuronaandoening.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Riluzol AB mag alleen worden gestart door specialisten die ervaring hebben met de behandeling van motorneuronaandoeningen.

Voor volwassenen of ouderen is de aanbevolen dagelijkse dosis 100 mg (50 mg elke 12 uur). Van hogere dagelijkse doses mag geen belangrijk beter resultaat worden verwacht.

Bijzondere patiëntengroepen

Kinderen

Riluzol wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen vanwege een gebrek aan gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van riluzol bij neurodegeneratieve aandoeningen bij kinderen of jongeren.

Patiënten met een verminderde nierfunctie

Riluzol wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met een verminderde nierfunctie, aangezien er bij deze patiëntengroep geen onderzoek met herhaalde doses is verricht (zie rubriek 4.4).

Ouderen

Op grond van farmacokinetische gegevens zijn er geen speciale instructies voor het gebruik van riluzol bij deze patiëntengroep.

Patiënten met een verminderde leverfunctie: (zie rubriek 4.3, rubriek 4.4, en rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

Een leveraandoening of uitgangswaarden van de transaminasen hoger dan 3 maal de bovengrens van de normaalwaarden.

Patiënten die zwanger zijn of borstvoeding geven.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Leverinsufficiëntie:

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van riluzol aan patiënten met een voorgeschiedenis van leverfunctieafwijkingen, of aan patiënten met een lichte verhoging van de serumtransaminasen (ALT/SGPT; AST/SGOT tot 3 maal de bovengrens van de normaalwaarden (ULN)), of van de bilirubine- en/of gamma-glutamyltransferase (GGT)-waarden. Bij verhoogde uitgangswaarden van verschillende leverfunctietesten (vooral verhoogd bilirubine) dient het gebruik van riluzol te worden vermeden (zie rubriek 4.8).

Vanwege de kans op hepatitis dienen de serumtransaminasen, waaronder ALT, voor en tijdens de behandeling met riluzol te worden bepaald. In de eerste 3 maanden van de behandeling dient de ALT maandelijks te worden bepaald, vervolgens elke 3 maanden tijdens de rest van het eerste behandelingsjaar, en daarna periodiek. Bij patiënten met stijgende ALT-waarden moeten de ALT-spiegels frequenter worden bepaald.

Indien de ALT-waarde stijgt tot 5 maal de ULN dient de behandeling met riluzol te worden gestaakt. Er is geen ervaring met dosisverlaging of hernieuwde toediening bij patiënten met een stijging van de ALT tot 5 maal de ULN. Hernieuwde toediening van riluzol aan deze patiënten kan niet worden aanbevolen.

Neutropenie:

De patiënten dienen erop te worden gewezen elke febriele aandoening aan hun arts te melden. Bij melding van een febriele aandoening dient de arts het aantal witte bloedcellen te controleren en, in geval van neutropenie, de behandeling met riluzol te staken (zie rubriek 4.8).

Interstitiële longziekte:

Gevalen van interstitiële longziekte zijn gerapporteerd bij patiënten die behandeld werden met riluzol, waarvan sommige gevallen ernstig waren (zie rubriek 4.8). Als zich ademhalings symptomen 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.

Nierinsufficiëntie:

Er is bij patiënten met een verminderde nierfunctie geen onderzoek met herhaalde doses verricht (zie rubriek 4.2).

Hulpstoffen

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek uitgevoerd naar interacties van riluzol met andere geneesmiddelen.

In vitro onderzoek met humane microsomale leverpreparaten geeft aan dat CYP 1A2 het belangrijkste iso-enzym is dat is betrokken bij de initiële oxidatieve metabolisatie van riluzol. Remmers van CYP 1A2 (bv. cafeïne, diclofenac, diazepam, nicergoline, clomipramine, imipramine, fluvoxamine, fenacetine, theofylline, amitriptyline en quinolonen) kunnen mogelijk de eliminatiesnelheid van riluzol verminderen, terwijl inductoren van CYP 1A2 (bv. sigarettenrook, voedsel bereid op houtskool, rifampicine en omeprazol) de eliminatiesnelheid van riluzol kunnen verhogen.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Riluzol AB is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3) tijdens de zwangerschap (zie rubriek 5.3). Er is geen klinische ervaring met riluzol bij zwangere vrouwen.

Riluzol AB is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3) bij vrouwen die borstvoeding geven (zie rubriek 5.3).

Het is niet bekend of riluzol in de moedermelk bij de mens wordt uitgescheiden.

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

De patiënten dienen gewaarschuwd te worden voor de kans op duizeligheid of vertigo, en te worden geadviseerd om niet te rijden of machines te bedienen als deze symptomen optreden.

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

4.8 Bijwerkingen

In klinisch fase-III-onderzoek bij ALS-patiënten die met riluzol werden behandeld waren de meest gemelde bijwerkingen asthenie, nausea en afwijkende uitslagen van leverfunctietesten.

De bijwerkingen zijn hieronder vermeld, gerangschikt volgens hun frequentie, met gebruikmaking van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Soms: anemie

Niet bekend: ernstige neutropenie (zie rubriek 4.4)

Immuunsysteemaandoeningen

Soms: anafylactoïde reactie, angio-oedeem

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: hoofdpijn, duizeligheid, orale paresthesie en slaperigheid

Hartaandoeningen

Vaak: tachycardie

Ademhalings-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: interstitiële longziekte (zie rubriek 4.4)

Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer vaak: nausea

Vaak: diarree, buikpijn, braken

Soms: pancreatitis

Lever- en galaandoeningen

Zeer vaak: afwijkende leverfunctietesten*. Doorgaans traden binnen 3 maanden na het begin van de behandeling met riluzol stijgingen van alanineaminotransferase op; deze waren meestal van voorbijgaande aard, en de waarden daalden na 2 tot 6 maanden tot minder dan tweemaal de ULN terwijl de behandeling werd voortgezet. Deze stijgingen konden in verband worden gebracht met geelzucht. Bij patiënten (n=20) in klinische onderzoeken met een stijging van ALT tot meer dan 5 maal de ULN werd de behandeling gestaakt en keerden de waarden in de meeste gevallen binnen 2 tot 4 maanden terug tot minder dan 2 maal de ULN (zie rubriek 4.4).

Niet bekend: hepatitis

Huid- en onderhuidaandoeningen

Niet bekend: rash

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: asthenie

Vaak: pijn

* onderzoeksgegevens geven aan dat Aziatische patiënten gevoeliger kunnen zijn voor afwijkende uitslagen van leverfunctietesten – 3,2% (194/5995) bij Aziatische patiënten tegen 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 het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Galileelaan 5/03, 1210 BRUSSEL - Website: www.eenbijwerkingmelden.be - e-mail: adr@fagg.be.

4.9 Overdosering

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

Bij overdosering is de behandeling symptomatisch en ondersteunend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: overige geneesmiddelen voor het zenuwstelsel, ATC-code: N07XX02.

Hoewel de pathogenese van ALS niet geheel is opgehelderd, zijn er aanwijzingen dat glutamaat (de primaire excitatoire neurotransmitter in het centrale zenuwstelsel) tijdens de ziekte een rol speelt bij de celdood.

Verondersteld wordt dat riluzol werkzaam is bij de remming van glutamaatprocessen. Het werkingsmechanisme is onduidelijk.

Klinisch onderzoek

In een onderzoek werden 155 patiënten gerandomiseerd naar riluzol 100 mg/dag (50 mg tweemaal daags) of placebo, en gevolgd gedurende 12 tot 21 maanden. De overleving, zoals gedefinieerd in de tweede paragraaf van rubriek 4.1, was significant verlengd bij de patiënten die riluzol kregen t.o.v. de patiënten die placebo kregen. De mediane overlevingsduur was resp. 17,7 maanden vs. 14,9 maanden voor riluzol en placebo.

In een onderzoek naar het doseringsbereik werden 959 patiënten met ALS gerandomiseerd naar een van de vier behandelingsgroepen: riluzol 50, 100, 200 mg/dag, of placebo, en zij werden 18 maanden gevolgd. Bij de patiënten die met riluzol 100 mg/dag waren behandeld was de overlevingsduur significant langer dan bij degenen die placebo kregen. Het effect van riluzol 50 mg/dag was niet statistisch significant t.o.v. placebo, en het effect van 200 mg/dag was in feite vergelijkbaar met dat van 100 mg/dag. De mediane overlevingsduur was ongeveer resp. 16,5 maanden vs. 13,5 maanden voor riluzol 100 mg/dag en placebo.

In een onderzoek met parallelle groepen, bedoeld om de werkzaamheid en veiligheid van riluzol bij patiënten in een laat stadium van de aandoening te beoordelen, was er geen significant verschil in overlevingsduur en motoriek tussen de patiënten met riluzol en die met placebo. In dit onderzoek had het merendeel van de patiënten een vitale capaciteit van minder dan 60%.

In een dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek, bedoeld om de werkzaamheid en veiligheid van riluzol bij Japanse patiënten te beoordelen, werden 204 patiënten gerandomiseerd naar riluzol 100 mg/dag (50 mg tweemaal daags) of placebo, en gevolgd gedurende 18 maanden. In dit onderzoek werd de werkzaamheid beoordeeld aan de hand van het onvermogen om zelfstandig te lopen, het verlies van de bovenbeenfunctie, tracheostomie, de behoefte aan mechanische beademing, voeding via een maagsonde of overlijden. De tracheostomie-vrije overlevingsduur van de patiënten met riluzol verschilde niet significant van die met placebo. De verschillen tussen de behandelgroepen konden met dit onderzoek echter niet goed worden vastgesteld. Meta-analyses van o.a. dit onderzoek en de hierboven beschreven onderzoeken toonden een minder opvallend effect aan op de overlevingsduur bij riluzol in vergelijking met placebo, hoewel de verschillen statistisch significant bleven.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van riluzol is beoordeeld bij gezonde mannelijke proefpersonen na enkelvoudige orale toediening van 25 tot 300 mg en na herhaalde orale toediening van 25 tot 100 mg tweemaal daags. De plasmaspiegels nemen lineair toe met de dosis, en het farmacokinetisch profiel is dosisafhankelijk. Bij toediening van herhaalde doses (10-daagse behandeling met 50 mg riluzol tweemaal daags) neemt het onveranderd riluzol in plasma toe met ongeveer een factor 2, en wordt de steady-state in minder dan 5 dagen bereikt.

Absorptie

Riluzol wordt na orale toediening snel geabsorbeerd, en de maximale plasmaconcentraties worden binnen 60 tot 90 minuten ($C_{\max} = 173 \pm 72$ (sd) ng/ml) bereikt. Ongeveer 90% van de dosis wordt geabsorbeerd, en de absolute biologische beschikbaarheid is $60 \pm 18\%$. De snelheid en omvang van de absorptie worden verminderd wanneer riluzol wordt toegediend tijdens een vetrijke maaltijd (afname van C_{\max} van 44%, afname van AUC van 17%).

Distributie

Riluzol wordt uitgebreid gedistribueerd door het gehele lichaam en passeert de bloed-hersenbarrière. Het distributievolume van riluzol bedraagt ongeveer 245 ± 69 l (3,4 l/kg). De eiwitbinding van riluzol is ongeveer 97%, en het middel bindt zich hoofdzakelijk aan serumalbumine en lipoproteïnen.

Metabolisme

Onveranderd riluzol is de belangrijkste component in plasma, en dit wordt uitgebreid gemetaboliseerd door cytochroom P450 en de daaropvolgende glucuronidatie. In vitro onderzoek met humane leverpreparaten toonde aan dat cytochroom P450 1A2 het belangrijkste iso-enzym is dat een rol speelt bij het metabolisme van riluzol. De metabolieten die in de urine zijn aangetroffen zijn drie fenolische derivaten, één ureïde-derivaat en onveranderd riluzol.

De belangrijkste metabole route van riluzol is initiële oxidatie door cytochroom P450 1A2, waarbij N-hydroxyriluzol (RPR112512) wordt gevormd, de belangrijkste actieve metaboliet van riluzol. Deze metaboliet wordt snel geconjugeerd aan glucuronzuur tot O- en N-glucuroniden.

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd varieert van 9 tot 15 uur. Riluzol wordt voornamelijk in de urine uitgescheiden.

De totale urinaire excretie is verantwoordelijk voor ongeveer 90% van de dosis. Meer dan 85% van de metabolieten in de urine waren glucuroniden. Slechts 2% van een dosis riluzol werd onveranderd in de urine aangetroffen.

Bijzondere patiëntengroepen

Patiënten met een verminderde nierfunctie: na een enkelvoudige orale dosis van 50 mg riluzol werd geen significant verschil in de farmacokinetische parameters gevonden tussen patiënten met een matige of ernstige chronische nierinsufficiëntie (creatinineklaring tussen 10 en 50 ml/min⁻¹) en gezonde proefpersonen.

Ouderen: de farmacokinetische parameters van riluzol na herhaalde doseringen (4,5 dagen behandeling met 50 mg riluzol tweemaal daags) zijn bij ouderen (> 70 jaar) onveranderd.

Patiënten met een verminderde leverfunctie: na een enkelvoudige orale dosis van 50 mg neemt de AUC van riluzol met ongeveer een factor 1,7 toe bij patiënten met een lichte chronische leverinsufficiëntie, en met ongeveer een factor 3 bij patiënten met een matige chronische leverinsufficiëntie.

Ras: een klinisch onderzoek bij 16 gezonde Japanse proefpersonen en 16 volwassen mannelijke Kaukasische proefpersonen, dat werd uitgevoerd om de farmacokinetiek te beoordelen van riluzol en zijn metaboliet Nhydroxyriluzol na herhaalde tweemaal daagse orale toediening gedurende 8 dagen, liet in de Japanse groep een geringere blootstelling aan riluzol (C_{max} 0,85 [90% CI 0,68-1,08] en AUC_{inf} 0,88 [90% CI 0,69-1,13]) zien, en ongeveer dezelfde blootstelling aan de metaboliet. Het klinische belang van deze resultaten is niet bekend.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Riluzol vertoonde geen carcinogeniciteit bij ratten of muizen.

De standaardtesten op genotoxiciteit die met riluzol zijn uitgevoerd waren negatief. Proeven met de belangrijkste actieve metaboliet van riluzol leverden positieve resultaten op bij twee *in vitro* testen. Intensief testen met zeven andere standaard *in vitro* of *in vivo* proefopstellingen toonde voor de metaboliet geen genotoxisch potentieel aan. Op basis van deze gegevens, en rekening houdend met de negatieve uitslagen van carcinogeniciteitsonderzoek met riluzol bij de muis en de rat, wordt het genotoxisch effect van deze metaboliet bij de mens als niet relevant beschouwd.

De waargenomen verlagingen van de parameters van rode bloedcellen en/of veranderingen van de leverparameters waren niet consistent bij subacuut en chronisch toxiciteitsonderzoek bij ratten en apen. Bij honden werd hemolytische anemie waargenomen.

In één toxiciteitsonderzoek werd het ontbreken van corpora lutea in het ovarium van behandelde vrouwelijke ratten met een hogere incidentie waargenomen dan bij de controlegroep. Deze geïsoleerde bevinding werd niet waargenomen bij enig ander onderzoek of diersoort.

Al deze uitkomsten werden waargenomen bij doses die 2-10 maal hoger waren dan de humane dosis van 100 mg/dag.

Fertiliteitsonderzoek bij ratten bracht een kleine afname aan het licht van het voortplantingsvermogen en de fertiliteit bij doses van 15 mg/kg/dag (die hoger zijn dan de therapeutische dosis), waarschijnlijk als gevolg van sedatie en lethargie.

Bij drachtige ratten is de passage van ¹⁴C-riluzol via de placenta naar de foetus waargenomen. Bij ratten verminderde riluzol het aantal zwangerschappen en innestelingen bij blootstellingsniveaus die ten minste tweemaal zo hoog waren als de systemische blootstelling tijdens klinische behandeling bij de mens. Bij voortplantingsonderzoek bij dieren zijn geen misvormingen waargenomen.

Bij zogende ratten werd ¹⁴C-riluzol in de melk waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Calciumwaterstoffosfaat
Gepregelatiniseerd maïszetmeel
Natriumcroscarmellose
Watervrij colloïdaal silicium
Magnesiumstearaat

Tabletomhulling OPADRY AMB wit 03F28689 bestaande uit:

Hypromellose
Macrogol 6000
Titaniumdioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Blisterverpakkingen (aluminium/aluminium): voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Blisterverpakkingen (aluminium/PVC): de blisterverpakkingen in de buitenverpakking bewaren, ter bescherming tegen licht. Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakkingen (aluminium/aluminium) of blisterverpakkingen (aluminium/PVC), verpakkingsgrootten van 28, 30, 56 en 60 filmomhulde tabletten. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Aurobindo N.V., E. Demunterlaan 5 box 8, 1090 Brussel

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Riluzol AB 50 mg (blisterverpakking Al/Al):	BE336883
Riluzol AB 50 mg (blisterverpakking Al/PVC):	BE336892

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

A. Datum van eerste verlening van de vergunning: 17/03/2009
B. Datum van hernieuwing van de vergunning: 22/01/2014

10. DATUM VAN HERZIENING/GOEDKEURING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 01/2023
Datum van goedkeuring van de tekst: 02/2023