

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Riluzol Sandoz 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.

Witte tot gebroken witte, filmomhulde, capsulevormige tablet met de inscriptie “RLZ” aan 1 kant en vlak aan de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Riluzol Sandoz 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 Riluzol Sandoz bij patiënten met ALS de overlevingsduur 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 Riluzol Sandoz een therapeutisch effect heeft op motoriek, longfunctie, fasciculaties, spierkracht en motorische symptomen. Voor Riluzol Sandoz is niet aangetoond dat het tijdens de late stadia van ALS effectief is.

De veiligheid en werkzaamheid van Riluzol Sandoz is alleen onderzocht bij ALS. Daarom dient Riluzol Sandoz niet bij patiënten met enige andere motorneuronziekte te worden gebruikt.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Riluzol Sandoz dient alleen te worden gestart door specialisten die ervaring hebben met de behandeling van motorneuronziekten.

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

Pediatrische patiënten:

Riluzol Sandoz wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen vanwege een gebrek aan gegevens over de veiligheid en de werkzaamheid van riluzol bij neurodegeneratieve ziekten bij kinderen of adolescenten.

Patiënten met verminderde nierfunctie:

Riluzol Sandoz 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 Riluzol Sandoz bij deze patiëntengroep.

Patiënten met verminderde leverfunctie:

Zie rubriek 4.3, rubriek 4.4 en rubriek 5.2.

4.3. Contra-indicaties

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

Leveraandoeningen of transaminase-uitgangswaarden van meer dan 3 maal de bovengrens van de normaalwaarden.

Patiënten die zwanger zijn of borstvoeding geven.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Verminderde leverfunctie

Riluzol Sandoz dient met voorzichtigheid te worden voorgeschreven bij patiënten met een afwijkende leverfunctie in de anamnese, of bij patiënten met licht verhoogde serumtransaminasen (ALAT/SGPT; ASAT/SGOT tot 3 maal de bovengrens van de normaalwaarden (ULN)), bilirubine- en/of gamma-glutamyltransferase (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 ALAT, vóór en tijdens de therapie met riluzol te worden bepaald. ALAT 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 ALAT-spiegels optreden dienen ALAT-spiegels frequenter te worden bepaald.

Indien de ALAT-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 ALAT 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

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.

Verminderde nierfunctie

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

Riluzol Sandoz bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per filmomhulde tablet, dat wil zeggen 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 isozym is dat betrokken is bij het initiële oxidatieve metabolisme van riluzol. Remmers van CYP 1A2 (bijv. 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 (bijv. sigarettenrook, op houtskool geroosterd voedsel, rifampicine en omeprazol) de snelheid van eliminatie van riluzol zouden kunnen verhogen.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Riluzol Sandoz is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3) bij zwangerschap (zie rubriek 5.3). Bij zwangere vrouwen ontbreekt klinische ervaring met riluzol.

Borstvoeding

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

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

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

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

Bijwerkingen, hieronder gerangschikt naar de frequentie, zijn als volgt gedefinieerd: 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 $< 1/1.000$) en 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: anafylactische 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)

Maagdarmsstelselaandoeningen

Zeer vaak: misselijkheid

Vaak: diarree, buikpijn, braken

Soms: pancreatitis

Huid-en onderhuidaandoeningen

Niet bekend: huiduitslag

Lever- en galaandoeningen

Zeer vaak: abnormale leverfunctietesten*. 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 minder dan tweemaal de ULN na 2 tot 6 maanden terwijl de behandeling werd voortgezet. Deze verhogingen zouden in verband kunnen worden gebracht met geelzucht. Tijdens klinische onderzoeken onder patiënten (n = 20) met een ALAT-verhoging van meer dan 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).

Niet bekend: hepatitis

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: asthenie

Vaak: pijn

*De 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 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 het 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 groep: overige geneesmiddelen werkzaam op het centrale zenuwstelsel, ATC code: N07XX02.

Hoewel 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 onderzoeken

In een onderzoek werden 155 patiënten gerandomiseerd naar dagelijks 100 mg (2 maal daags 50 mg) riluzol of een placebo, met een follow-upperiode 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 gerandomiseerd naar één van vier behandelingsgroepen (50, 100, 200 mg riluzol per dag of een placebo) en gedurende een periode van 18 maanden gevolgd. Patiënten behandeld met dagelijks 100 mg riluzol leefden significant langer dan patiënten die placebo kregen toegediend. Het effect van 50 mg riluzol per dag was statistisch niet significant beter in vergelijking tot placebo en het effect van 200 mg riluzol per dag was in wezen vergelijkbaar met dat van 100 mg per dag. De mediane overlevingsduur benaderde 16,5 maanden versus 13,5 maanden voor respectievelijk riluzol 100 mg/dag en placebo.

In een onderzoek met parallelgroepen, 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 placebogecontroleerd onderzoek uitgevoerd om de werkzaamheid en veiligheid van riluzol vast te stellen bij Japanse patiënten, werden 204 patiënten gerandomiseerd naar 100 mg/dag riluzol (2 maal daags 50 mg) of placebo met een follow-upperiode 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. Tracheotomievrije overleving bij patiënten die behandeld werden met riluzol verschilde niet significant van placebo. Echter, de kans om in deze studie statistisch-significante 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 hoewel de verschillen statistisch 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 tweemaal daags gedurende 10 dagen), loopt de plasmaspiegel van onveranderd riluzol op 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 ($C_{max} = 173 \pm 72$ (SD) ng/ml). Ongeveer 90% van de dosis wordt geabsorbeerd. De absolute biologische beschikbaarheid van riluzol is $60 \pm 18\%$.

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

Distributie

Riluzol wordt door het gehele lichaam gedistribueerd 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 metaboliëten 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), de voornaamste actieve metaboliëte van riluzol. Deze metaboliëte 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

Patiënten met 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⁻¹) 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 2x daags 50 mg riluzol) niet beïnvloed.

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

Etnische groepen: klinisch onderzoek om de farmacokinetiek van riluzol en de metaboliet N-hydroxy-riluzol na herhaalde orale toediening tweemaal daags gedurende 8 dagen aan 16 gezonde Japanse en 16 blanke volwassen mannen te evalueren, toonde een lagere blootstelling van riluzol (C_{max} 0,85 [90% CI 0,68 – 1,08] en AUC inf. 0,88 [90% CI 0,69 – 1,13]) aan bij de Japanse patiënten en een vergelijkbare 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 carcinogenese 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.

Vruchtbaarheidsonderzoek bij ratten heeft een lichte daling aangetoond in de reproductieactiviteit en de vruchtbaarheid bij doseringen van 15 mg/kg/dag (wat hoger is dan de therapeutische dosering), waarschijnlijk als gevolg van sedatie en lethargie.

Bij zwangere ratten is passage van ¹⁴C-riluzol via de placenta naar de foetus waargenomen.

Bij ratten veroorzaakte riluzol een daling van het percentage zwangerschappen en het aantal innestelingen bij blootstellingsniveaus van ten minste 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 ¹⁴C-riluzol in de moedermelk aangetroffen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Calciumwaterstoffosfaat, watervrij
Microkristallijne cellulose
Croscarmellose-natrium
Magnesiumstearaat
Colloïdaal siliciumdioxide, watervrij

Filmomhulling:

Hypromellose
Macrogol 6000
Titaniumdioxide (E171)

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3. Houdbaarheid

2 jaar.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

De filmomhulde tabletten zijn verpakt in Alu/PVC blisterverpakkingen of verpakt in een HDPE-fles met een druk- en draaidop.

Verpakkingsgrootten:

Blisterverpakking: 14, 28, 56, 60, 98 filmomhulde tabletten
Fles: 60 filmomhulde tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

Sandoz B.V.

Veluwezoom 22
1327 AH Almere
Nederland

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

RVG 106635

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 januari 2011
Datum van laatste verlenging: 22 maart 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8: 12 januari 2023