

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Glentek 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, capsulevormige, filmomhulde tabletten met afgeschuinde rand, met aan één zijde de opdruk '381' en aan de andere zijde een 'G'.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

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

Glentek is geïndiceerd bij volwassenen.

Klinische studies hebben aangetoond dat Glentek de duur van overleving verlengt bij patiënten met ALS (zie rubriek 5.1).

Overleving werd gedefinieerd als: patiënten die in leven waren, niet geïntubeerd voor mechanische beademing en zonder tracheotomie.

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

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

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Behandeling met Glentek 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

Glentek wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met verminderde nierfunctie, geen 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 Glentek bij deze patiëntengroep.

Verminderde leverfunctie

(zie rubriek 4.3, 4.4 en rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

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

Leveraandoeningen of transaminasen-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 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 bovengrens van de normaalwaarden (ULN)), bilirubine- en/of gamma-glutamyltransferase(GGT)-waarden. Riluzol dient niet te worden gebruikt bij verhoogde uitgangswaarden van diverse 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 gemeten. ALT dient elke maand te worden gemeten tijdens de eerste 3 maanden van de behandeling, elke 3 maanden in de rest van het jaar, en vervolgens periodiek. Bij patiënten bij wie verhoogde ALT-spiegels optreden dienen ALT-spiegels frequenter te worden bepaald.

Indien de ALT-spiegel tot 5 maal de ULN stijgt, 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 om riluzol opnieuw toe te dienen aan deze patiënten.

### Neutropenie

Patiënten dienen erop te worden gewezen dat zij iedere aandoening die met koorts gepaard gaat aan hun arts moeten melden. Bij melding van een aandoening die met koorts gepaard gaat 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 werden behandeld met riluzol, waarvan sommige gevallen ernstig waren (zie rubriek 4.8). Als zich ademhalings symptomen ontwikkelen zoals droge hoest en/of dyspneu, dient röntgenonderzoek van de borstkas te worden uitgevoerd, en indien de bevindingen lijken te duiden op interstitiële longziekte (bijv. bilaterale diffuse opaciteiten in de long) dient de behandeling met riluzol onmiddellijk te worden gestaakt. 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).

## **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 van humane microsomale leverpreparaten gebruik werd gemaakt, duiden erop dat CYP 1A2 het voornaamste isozym is dat bij het initiële oxidatieve metabolisme van riluzol betrokken is. Remmers van CYP 1A2 (bijvoorbeeld cafeïne, diclofenac, diazepam, nicergoline, clomipramine, imipramine, fluvoxamine, fenacetine, theofylline, amitriptyline en chinolonen) kunnen mogelijk de snelheid van de eliminatie van riluzol verminderen, terwijl inductoren van CYP 1A2 (bijv. sigarettenrook, op houtskool geroosterd voedsel, rifampicine en omeprazol) de snelheid van de eliminatie van riluzol kunnen verhogen.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Glentek is gecontra-indiceerd bij zwangerschap (zie rubriek 4.3 en 5.3).

Klinische ervaring met riluzol bij zwangere vrouwen ontbreekt.

### Borstvoeding

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

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

### 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 om niet te rijden of machines te bedienen als deze symptomen zich voordoen.

Er is geen onderzoek gedaan naar 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 ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1000$  tot  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Niet bekend</b>
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>			anemie	ernstige neutropenie (zie rubriek 4.4)
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>			anafylactische reactie, angiooedeem	
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>		hoofdpijn, duizeligheid, orale paresthesie en slaperigheid		
<b>Hartaandoeningen</b>		tachycardie		
<b>Ademhalings-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>			interstitiële longziekte (zie rubriek 4.4)	
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	misselijkheid	diarree, buikpijn, braken	pancreatitis	
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>				rash
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	abnormale leverfunctietesten			hepatitis
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen</b>	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 van voorbijgaande aard en de spiegels keerden terug naar minder dan tweemaal de ULN na 2 tot 6 maanden terwijl de behandeling werd voortgezet. Deze verhogingen kunnen in verband worden gebracht met geelzucht. In klinische studies 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 duiden erop dat abnormale leverfunctietesten vaker voorkomen bij Aziatische patiënten: 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: Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb Website: [www.lareb.nl](http://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.

#### Werkingsmechanisme

Hoewel de pathogenese van ALS niet volledig is opgehelderd, wordt er gesuggereerd dat glutamaat (de primaire prikkelopwekkende neurotransmitter in het centrale zenuwstelsel) een rol speelt bij celdood bij deze ziekte.

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

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

In een onderzoek werden 155 patiënten gerandomiseerd voor riluzol 100 mg/dag (50 mg tweemaal daags) of een placebo, met een follow-up-periode van 12 tot 21 maanden.

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

In een onderzoek, uitgevoerd om de beste dosering te bepalen, werden 959 patiënten met ALS gerandomiseerd voor een van vier behandelingsgroepen: riluzol 50, 100, 200 mg/dag, of placebo met een follow-up-periode van 18 maanden. Bij patiënten die met riluzol 100 mg/dag werden behandeld was de overleving significant hoger, vergeleken met patiënten die de placebo kregen. Het effect van riluzol 50 mg/dag was statistisch niet significant vergeleken met placebo en het effect van 200 mg/dag was in feite vergelijkbaar met dat van 100 mg/dag. De mediane overlevingsduur kwam in de buurt van 16,5 maand versus 13,5 maand voor riluzol 100 mg/dag en placebo.

In een onderzoek met parallelgroepen, bedoeld om de werkzaamheid en veiligheid van riluzol te beoordelen bij patiënten in een vergevorderd stadium van de ziekte, verschilden de overlevingsduur en motoriek niet significant van die binnen de placebogroep. In dit onderzoek had de meerderheid van de patiënten een vitale capaciteit van minder dan 60%.

In een dubbelblind placebo-gecontroleerd onderzoek, bedoeld om de werkzaamheid en veiligheid van riluzol bij Japanse patiënten te beoordelen, werden 204 patiënten gerandomiseerd voor riluzol 100 mg/dag (50 mg tweemaal daags) of placebo, met een follow-up-periode van 18 maanden. In dit onderzoek werd de werkzaamheid beoordeeld op grond 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. De betrouwbaarheid van dit onderzoek om verschillen tussen de behandelgroepen te ontdekken was echter laag. Meta-analyse van dit onderzoek en de hierboven beschreven onderzoeken liet een minder opvallend effect op de overleving zien voor riluzol vergeleken met placebo, hoewel de verschillen statistisch significant bleven.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

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

### Absorptie

Riluzol wordt na orale toediening snel geabsorbeerd en maximale plasmaconcentraties worden binnen 60 tot 90 minuten bereikt ( $C_{max} = 173 \pm 72$  (sd) ng/ml). Circa 90% van de dosis wordt geabsorbeerd en de absolute biologische beschikbaarheid is  $60 \pm 18\%$ .

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

### Distributie

Riluzol wordt over het gehele lichaam verdeeld en er is aangetoond dat het de bloed-hersenbarrière passeert. Het distributievolume van riluzol is circa  $245 \pm 69$  l (3,4 l/kg). Riluzol is voor circa 97% aan eiwitten gebonden, voornamelijk aan serumalbumine en lipoproteïnen.

### Biotransformatie

Onveranderd riluzol is de voornaamste component in plasma. Het wordt uitgebreid gemetaboliseerd door cytochroom P450 en vervolgens door glucuronidatie.

*In-vitro*-onderzoeken waarbij gebruik werd gemaakt van humane leverpreparaten, duiden erop dat cytochroom P450 1A2 het voornaamste iso-enzym is dat bij het metabolisme van riluzol betrokken is. De metabolieten die in urine zijn geïdentificeerd zijn drie fenolderivaten, één ureido-derivaat en onveranderd riluzol.

De primaire metabole route voor riluzol is initiële oxidatie door 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 in de urine uitgescheiden. Circa 90% van de dosis wordt in de urine uitgescheiden. Meer dan 85% van de metabolieten in de urine waren glucuroniden. Slechts 2% van een riluzol-dosis werd onveranderd teruggevonden in de urine.

## **Speciale patiëntengroepen**

### 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<sup>-1</sup>) en gezonde vrijwilligers na éénmalige orale dosis van 50 mg riluzol.

### Ouderen:

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

### Verminderde leverfunctie:

De AUC van riluzol neemt na éénmalige orale dosis van 50 mg met circa factor 1,7 toe bij patiënten met milde chronische leverinsufficiëntie en met circa factor 3 bij patiënten met matige chronische leverinsufficiëntie.

### Etnische groepen:

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

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Riluzol liet bij ratten en muizen geen carcinogeen potentieel zien.

Standaard genotoxiciteitstesten die met riluzol werden uitgevoerd, waren negatief. Testen met de voornaamste actieve metaboliet van riluzol gaven een positief resultaat in twee *in-vitro*testen. Intensief testen door middel van zeven andere standaard *in-vitro*- of *in-vivo*testen liet geen genotoxisch potentieel

van de metabooliet zien. Op basis van deze gegevens, en rekening houdend met de negatieve onderzoeken naar de carcinogenese van riluzol bij de muis en rat, wordt het genotoxische effect van deze metabooliet bij mensen als irrelevant beschouwd.

Verlagingen van de parameters van rode bloedcellen en/of veranderingen van de leverparameters werden inconsequent waargenomen in subacute en chronische toxiciteitsstudies bij ratten en apen. Bij honden werd hemolytische anemie waargenomen.

In één enkele toxiciteitsstudie werd de afwezigheid van corpora lutea met een hogere incidentie waargenomen in de ovaria van de behandelde vrouwelijke ratten vergeleken met de vrouwelijke ratten in 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.

Vruchtbaarheidsstudies bij ratten toonden een lichte daling aan in de reproductieactiviteit en de vruchtbaarheid bij doseringen van 15 mg/kg/dag (wat hoger is dan de therapeutische dosering), mogelijk vanwege sedatie en lethargie.

Bij zwangere ratten is passage van <sup>14</sup>C-riluzol via de placenta naar de foetus waargenomen. Bij ratten zorgde riluzol voor een daling van het percentage zwangerschappen en het aantal innestelingen bij blootstellingsniveau's 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 <sup>14</sup>C-riluzol in de moedermelk aangetroffen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern:

Calciumwaterstoffosfaat, watervrij  
Microkristallijne cellulose  
Croscarmellose natrium  
Silica, colloïdaal watervrij  
Magnesiumstearaat

#### Coating:

Hypromellose  
Titaniumdioxide (E171)  
Macrogol 400

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

#### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

PVC/PVDC-Aluminium blisterverpakkingen in dozen van 28, 56 of 98 filmomhulde tabletten per doos.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

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

Glenmark Arzneimittel GmbH,  
Industriestr. 31, 82194 Gröbenzell,  
Duitsland

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

RVG 109825

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 juli 2012

Datum van laatste verlenging: 22 mei 2017

### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8: 5 januari 2023