

**Rilutek<sup>®</sup>****M R F****Sanofi AB**

Filmdragerad tablett 50 mg

(vit, kapselformad, märkt RPR 202, 5X10 mm)

Medel med verkan på nervsystemet

**Aktiv substans:**

Riluzol

**ATC-kod:**

N07XX02

Läkemedel från Sanofi AB omfattas av Läkemedelsförsäkringen. Läkemedlet distribueras också av företag som inte omfattas av Läkemedelsförsäkringen, se Förpackningar.

**FASS-text:** *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

*Texten är baserad på produktresumé: 2019-06-06.*

**Indikationer**

RILUTEK är indicerat för att förlänga livet eller tiden till dess att mekanisk ventilation blir nödvändig hos patienter med amyotrofisk lateralskleros (ALS).

Kliniska studier har visat att RILUTEK förlänger överlevnaden för patienter med ALS (se avsnitt Farmakodynamik).

Begreppet överlevnad definierades som patienter som var levande och ej intuberade för mekanisk ventilation och utan trakeotomi. Det finns inga belägg för att RILUTEK har terapeutisk effekt på motoriska funktioner, lungfunktion, fascikulationer, muskelstyrka och motoriska symptom. RILUTEK har inte visats vara effektivt i sena stadier av ALS.

Effekt och säkerhet av RILUTEK har endast studerats vid ALS. Riluzole skall därför inte användas till patienter med någon annan typ av motorneuronsjukdom.

## **Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Leversjukdom eller utgångsvärden för transaminaser högre än 3 gånger den övre normalvärdesgränsen.

Patienter som är gravida eller som ammar.

## **Dosering**

Behandling med RILUTEK bör endast initieras av specialistläkare med erfarenhet av behandling av motorneuronsjukdomar.

### **Dosering**

Den rekommenderade dagliga dosen till vuxna och äldre är 100 mg (50 mg var 12:e timme).

Ingen ytterligare behandlingsvinst kan förväntas med högre dygnsdoser.

## **Speciella patientgrupper**

### *Nedsatt njurfunktion*

RILUTEK rekommenderas inte till patienter med nedsatt njurfunktion, då studier med upprepad dosering på denna patientgrupp ej har utförts (se avsnitt Varningar och försiktighet).

### *Äldre*

Baserat på farmakokinetiska data föreligger inga speciella rekommendationer för användning av RILUTEK till denna patientgrupp.

### *Nedsatt leverfunktion*

Se avsnitt Kontraindikationer, Varningar och försiktighet och Farmakokinetik).

### *Pediatrik population*

RILUTEK rekommenderas inte för användning hos pediatrik population beroende på brist på data avseende säkerhet och effekt av riluzole vid neurodegenerativa sjukdomar hos barn eller ungdomar.

## **Administreringsätt**

Oral användning

## **Varningar och försiktighet**

### **Nedsatt leverfunktion**

Riluzole skall förskrivas med försiktighet till patienter med en anamnes på onormal leverfunktion och till patienter med lätt förhöjda serumtransaminaser (ALAT/SGPT; ASAT/SGOT upp till

3 gånger den övre normalvärdesgränsen), bilirubin- och/eller gamma-glutamyltransferas-(GGT)-nivåer i serum. Förhöjda värden av flera leverfunktionstester (särskilt förhöjt bilirubin) utesluter användandet av riluzole (se avsnitt Biverkningar).

Då risk för hepatit föreligger bör transaminaser, inkluderande ALAT, kontrolleras före och under behandling med riluzole. ALAT skall bestämmas varje månad under de första 3 månaderna av behandlingen, därefter var 3:e månad under resten av det första året och därefter periodiskt. Hos patienter som utvecklar förhöjda ALAT-nivåer skall bestämningar göras oftare.

Riluzolebehandlingen skall avbrytas om ALAT-nivåerna ökar till 5 gånger över den övre normalvärdesgränsen. Det finns ingen erfarenhet av dosreduktion eller återinsättande hos patienter som har utvecklat ALAT-stegring till 5 gånger den övre normalvärdesgränsen. Återinsättning av riluzole till dessa patienter kan inte rekommenderas.

### **Neutropeni**

Patienter skall uppmanas att rapportera varje febersjukdom till sin läkare. Vid rapport om febersjukdom skall läkaren kontrollera antalet vita blodkroppar och vid neutropeni skall riluzole-behandlingen avbrytas (se avsnitt Biverkningar).

### **Interstitiell lungsjukdom**

Fall av interstitiell lungsjukdom har rapporterats hos patienter som behandlats med riluzole, varav några fall var allvarliga (se avsnitt Biverkningar). Om respiratoriska symtom såsom torrhosta och/eller dyspné skulle uppstå ska lungröntgen utföras och i de fall fynden tyder på en interstitiell lungsjukdom (t.ex. bilaterala diffusa

grumlingar på lungorna) ska riluzole omedelbart utsättas. Hos flertalet av de rapporterade fallen försvann symtomen efter utsättning av läkemedlet och symtomatisk behandling.

### **Nedsatt njurfunktion**

Studier med upprepad dosering har ej utförts på patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt Dosering).

### **Interaktioner**

Inga kliniska studier har genomförts för att utvärdera riluzoles eventuella interaktion med andra läkemedel.

*In vitro* studier, där humana levermikrosompreparationer använts, tyder på att CYP 1A2 är det huvudsakliga isoenzym som är involverat i den initiala oxidativa metabolismen av riluzole. Hämmare av CYP 1A2 (t ex koffein, diklofenak, diazepam, nicergolin, klomipramin, imipramin, fluvoxamin, fenacetin, teofyllin, amitriptylin och kinoloner) skulle kunna minska eliminationshastigheten av riluzole, medan inducerare av CYP 1A2 (t ex cigarettrök, tjärkolsgrillad mat, rifampicin och omeprazol) skulle kunna öka eliminationshastigheten av riluzole.

### **Graviditet**

Kategori B:3.

RILUTEK är kontraindicerat vid graviditet (se avsnitt Kontraindikationer och Prekliniska uppgifter). Klinisk erfarenhet av riluzole hos gravida kvinnor saknas.

### **Amning**

Grupp IVa.

RILUTEK är kontraindicerat hos kvinnor som ammar (se avsnitt Kontraindikationer och Prekliniska uppgifter). Det är inte känt om riluzole utsöndras i human modersmjölk.

## **Fertilitet**

Fertilitetsstudier på råttor har visat en lätt försämrad reproduktion och fertilitet vid doser på 15 mg/kg/dag (vilket är högre än den terapeutiska dosen), troligen beroende på sedering och letargi.

## **Trafik**

Patienter skall varnas för risken för yrsel eller svindel och skall avrådas från bilkörning eller användande av andra fordon och maskiner om dessa symtom uppträder.

Inga studier har utförts.

## **Biverkningar**

### **Sammanfattning av säkerhetsprofilen**

I kliniska studier fas III utförda på ALS-patienter, som behandlats med riluzole, var de vanligast rapporterade biverkningarna asteni, illamående och abnorma levervärden.

### **Sammanfattning av biverkningarna i tabellform**

Biverkningarna som har rangordnats under rubriker efter frekvens anges nedan enl. följande mönster: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1000$  till  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$  till  $< 1/1000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

	<b>Mycket vanliga</b>	<b>Vanliga</b>	<b>Mindre vanliga</b>	<b>Ingen känd frekvens</b>
<b>Blodet och lymfsystemet</b>			Anemia	Svår neutropeni (se avsnitt Varningar och försiktighet)
<b>Immunsystemet</b>			Anafylaktisk reaktion, angioödem	
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>		Huvudvärk, yrsel, oral parestesi, somnolens		
<b>Hjärtat</b>		Takykardi		
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>			Interstitiell lungsjukdom (se avsnitt Varningar och försiktighet)	
<b>Magtarmkanalen</b>	Illamående	Diarré, buksmärtor, kräkningar	Pankreatit	
<b>Lever och gallvägar</b>	Abnorma leverfunktionssvärden			Hepatit
	Asteni	Smärta		

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Allmänna symptom och/ eller symptom vid administreringsstället				

## Beskrivning av utvalda biverkningar

### *Lever och gallvägar*

Förhöjda alaninaminotransferasnivåer uppträdde vanligen inom 3 månader efter behandlingens start med riluzole; de var vanligen övergående och nivåerna återgick till under 2 gånger den övre normalvärdesgränsen efter 2-6 månader medan behandlingen fortsatte. Dessa förhöjningar kan associeras med ikterus. Hos patienter (n=20) i kliniska studier med förhöjda ALAT-nivåer som var mer än 5 gånger den övre normalvärdesgränsen, avbröts behandlingen och nivåerna återgick i de flesta fall till under 2 gånger den övre normalvärdesgränsen inom 2 till 4 månader (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Studiedata tyder på att asiatiska patienter kan vara känsligare för abnorma leverfunktionsvärden – 3,2% (194/5995) för asiatiska patienter och 1,8% (100/5641) för kaukasiska patienter.

### *Rapportering av misstänkta biverkningar*

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka



läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se). Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

## **Överdoser**

Neurologiska och psykiatriska symtom, akut toxisk encefalopati med stupor, koma och methemoglobinemi har observerats i enstaka fall. Vid fall av överdosering ges symptomatisk och understödande behandling.

## **Farmakodynamik**

### **Verkningsmekanism**

Även om patogenesen för ALS inte är fullständigt klarlagd, har man föreslagit att glutamat (den primära excitatoriska neurotransmittorn i centrala nervsystemet) är av betydelse för celldöd under sjukdomsförloppet.

Riluzole förmodas verka genom att hämma processer involverande glutamat. Verkningsmekanismen är oklar.

### **Klinisk effekt och säkerhet**

I en studie randomiserades 155 patienter till riluzole 100 mg/dag (50 mg två gånger dagligen) eller till placebo och patienterna följdes upp under 12-21 månader. Överlevnaden, enligt definitionen i avsnitt Indikationer, andra stycket, var signifikant förlängd hos patienter som fick riluzole jämfört med de patienter som fick placebo. Medianöverlevnaden var 17,7 månader för riluzole jämfört med 14,9 månader för placebo.

I en studie, där olika doser jämförs, randomiserades 959 patienter med ALS, till en av fyra behandlingsgrupper: riluzole 50, 100, 200 mg/dag, eller placebo, och följdes upp under 18 månader. Hos patienter som behandlades med riluzole 100 mg/dag var överlevnaden signifikant längre jämfört med de patienter som fick placebo. Effekten av riluzole 50 mg/dag var inte statistiskt signifikant jämfört med placebo och effekten av 200 mg/dag var i allt väsentligt jämförbar med dosen 100 mg/dag. Medianöverlevnaden närmade sig 16,5 månader för riluzole 100 mg/dag jämfört med 13,5 månader för placebo.

I en parallellgruppsstudie, som designats för att utvärdera effekt och säkerhet av riluzole hos patienter i ett sent stadium av sjukdomen, sågs ingen signifikant skillnad mellan riluzole och placebo med avseende på överlevnadstid och motoriska funktioner. I denna studie hade majoriteten av patienterna en vital kapacitetskvot på mindre än 60%.

I en dubbel-blind, placebo-kontrollerad studie, med syfte att utvärdera effekt och säkerhet av riluzole hos japanska patienter, randomiserades 204 patienter till riluzole 100 mg/dag (50 mg två gånger dagligen) eller placebo. Patienterna följdes upp i 18 månader. I denna studie bedömdes effekten utifrån oförmåga att gå själv, förlust av funktion i övre extremiteter, trakeostomi, behov av konstgjord ventilation, matning med magsond, eller död. Ingen signifikant skillnad mot placebo sågs vad gäller överlevnad utan trakeostomi för patienter behandlade med riluzole jämfört med placebo. Studiens power att upptäcka skillnader mellan behandlingsgrupperna var emellertid låg. En meta-analys inkluderande denna studie samt de studier som beskrivits ovan

visade en mindre markant effekt på överlevnad för riluzole jämfört med placebo även om skillnaderna förblev statistiskt signifikanta.

## **Farmakokinetik**

Riluzoles farmakokinetiska egenskaper har utvärderats hos friska manliga försökspersoner efter peroral administrering av 25 - 300 mg som endos och efter upprepad peroral administrering av 25-100 mg 2 gånger dagligen. Plasmanivåerna ökar linjärt med dosen. Den farmakokinetiska profilen är ej dosberoende.

Vid upprepad dosering (10 dagars behandling med 50 mg riluzole 2 gånger dagligen) ackumuleras oförändrat riluzole i plasma med en faktor 2 och steady-state nås på mindre än 5 dagar.

### **Absorption**

Riluzole absorberas snabbt efter peroral administrering och den maximala plasmakoncentrationen nås inom 60-90 minuter ( $C_{\max} = 173 \pm 72$  (SD) ng/ml ). Ca 90% av dosen absorberas och den absoluta biotillgängligheten är  $60\% \pm 18\%$ .

Absorptionshastighet och grad av absorption reduceras när riluzole administreras tillsammans med måltider med högt fettinnehåll (minskning av  $C_{\max}$  med 44% och minskning av AUC med 17%).

### **Distribution**

Riluzole distribueras i hög grad ut i hela kroppen och har visats passera blod-hjärn-barriären. Distributionsvolymen av riluzole är  $245 \pm 69$  l (3,4 l/kg). Riluzole är proteinbundet till cirka 97% och binds huvudsakligen till serumalbumin och lipoproteiner.

### **Metabolism**

Oförändrat riluzole är huvudkomponenten i plasma och metaboliseras i hög grad av cytokrom P450 med därpå följande glukuronidering. *In vitro*-studier med humana leverpreparationer har visat att cytokrom P450 1A2 är det huvudsakliga isoenzymet som svarar för metabolismen av riluzole. Metaboliterna som identifierats i urin är tre fenolderivat, ett ureido-derivat och oförändrat riluzole.

Den primära metabolismvägen för riluzole är initial oxidation via cytokrom P450 1A2 vilket resulterar i N-hydroxy-riluzole (RPR112 512) vilken är den främsta aktiva metaboliten av riluzole. Denna metabolit konjugeras snabbt till O- och N glukuronider.

### **Eliminering**

Eliminationshalveringstiden är mellan 9 och 15 timmar. Riluzole elimineras huvudsakligen via urinen. Den totala urinutsöndringen motsvarar ca 90% av dosen. Mer än 85% av metaboliterna i urinen utgörs av glukuronider. Endast 2% av riluzoledosen återfinns oförändrad i urinen.

### **Speciella patientgrupper:**

#### *Nedsatt njurfunktion*

Det föreligger inga signifikanta skillnader i farmakokinetiska parametrar mellan patienter med moderat eller svår kronisk njurinsufficiens (kreatininclearance mellan 10 och 50 ml/min) och friska frivilliga efter en peroral singeldos av 50 mg riluzole.

#### *Äldre*

De farmakokinetiska parametrarna efter upprepad dosering av riluzole (4,5 dagars behandling med 50 mg riluzole två gånger dagligen) påverkas ej hos äldre (> 70 år).

### *Nedsatt leverfunktion*

AUC av riluzole efter en peroral singeldos på 50 mg ökar med ca 1,7 gånger hos patienter med mild kronisk leverinsufficiens och med ca 3 gånger hos patienter med moderat kronisk leverinsufficiens.

### *Ras*

En klinisk studie som utfördes för att utvärdera farmakokinetiken hos riluzole och dess metabolit N-hydroxyriluzole efter upprepad oral administrering två gånger dagligen i 8 dagar till 16 japanska och 16 kaukasiska friska vuxna män, visade en lägre exponering för riluzole i den japanska gruppen ( $C_{\max}$  0,85 [90% CI 0,68-1,08] och  $AUC_{\text{inf}}$  0,88 [90% CI 0,69-1,13]) och likartad exponering för metaboliten. Den kliniska betydelsen av dessa resultat är okänd.

## **Prekliniska uppgifter**

Riluzole har inte visat några carcinogena egenskaper på varken råtta eller mus.

Standardtester för genotoxicitet som utförts med riluzole var negativa. Försök med den aktiva huvudmetaboliten av riluzole gav positivt resultat i två *in vitro* tester. Försök med sju andra *in vitro* eller *in vivo* standardtester visade inte någon genotoxisk potential hos metaboliten. Baserat på dessa data, samt negativa resultat från cancerstudier på mus och råtta anses inte den genotoxiska effekten av denna metabolit vara relevant för människa.

Sänkta värden för röda blodkroppar och/eller ändringar i leverparametrar noterades inkonsekvent i subakuta och kroniska toxicitetsstudier på råttor och apa. På hund observerades hemolytisk anemi.

I en enda toxicitetsstudie noterades frånvaro av corpora lutea med en högre incidens i äggstockarna på behandlade honråttor jämfört med kontrollgruppen. Detta har inte noterats i någon annan studie eller på något annat species.

Samtliga data har noterats vid doser som varit 2-10 gånger högre än humandosen på 100 mg/dag.

Hos dräktiga råttor har passage av  $^{14}\text{C}$ -riluzole via placenta till fostret påvisats. Hos råttor har riluzole minskat dräktighetsfrekvens och antal implantationer vid dosnivåer som varit minst 2 gånger högre än vad människor utsätts för vid kliniskt bruk. Inga missbildningar har setts i reproduktionsstudier på djur.

Hos digivande råttor har  $^{14}\text{C}$ -riluzole påvisats i mjölken.

## **Innehåll**

*1 filmdragerad tablett innehåller:* 50 mg riluzole, kalciumvätefosfat (vattenfritt), mikrokristallin cellulosa, vattenfri kolloidal kiseldioxid, magnesiumstearat, kroskarmellosnatrium, hypromellos, macrogol 6000, titandioxid (E171).

## **Miljöpåverkan**

### *Riluzol*

Miljörisk: Risk för miljöpåverkan av riluzol kan inte uteslutas då det inte finns tillräckliga ekotoxikologiska data.

Nedbrytning: Riluzol är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Riluzol har låg potential att bioackumuleras.

## Detaljerad miljöinformation

### Environmental Risk Classification

#### *Predicted Environmental Concentration (PEC)*

PEC is calculated according to the following formula:

$$PEC (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.5 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

$$PEC = 0.0033 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 22.0556 kg (total sold amount API in Sweden year 2015, data from IMS Health)

R = 0% removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation)

P = number of inhabitants in Sweden =  $9 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Ref I).

D = factor of dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Ref I).

#### *Predicted No Effect Concentration (PNEC)*

*Ecotoxicological studies*

*Algae (Scenedesmus subspicatus):*

EC<sub>50</sub> 72 h (biomass): 4 480 µg/L

EC<sub>50</sub> 72 h (growth rate): 6 260 µg/L

(Protocol: OECD 201)

(Ref II)

*Crustacean (Daphnia magna):*

EC<sub>50</sub> 24 h (immobilization): 7 000 µg/L

(Protocol: AFNOR NF T 90-301, January 1983)

(Ref III)

### ***Environmental Risk Classification (PEC/PNEC ratio)***

Risk of environmental impact of Riluzole cannot be excluded, since there is not sufficient data to calculate a PEC/PNEC ratio.

### **Degradation**

*Biotic degradation*

*Inherent degradability:*

Test showed 0% degradation in 14 days (protocol ISO 9408 [1991])

(Ref IV)

*Justification of chosen degradation phrase:*

Riluzole fails to pass the criteria for inherent biodegradability which justifies the phrase "*Riluzole is potentially persistent*".

### **Bioaccumulation**

*Partitioning coefficient:*

Log K<sub>ow</sub> = 3.0 (estimated with EPI Suite Kow Win program on uncharged molecules) (Ref V)

*Justification of chosen bioaccumulation phrase:*

Since Log K<sub>ow</sub> < 4 at pH 7, riluzole has low potential for bioaccumulation.



## Excretion (metabolism)

Less than 1% of riluzole is excreted unchanged (Ref VI and Ref VII). The metabolites (more than 85% are glucurono-conjugated derivatives) are mainly eliminated in urine (90% of the dose). 20 metabolites are identified (in urine). 5-hydroxy-riluzole and hydroxylamine compounds are active but the maximum concentrations of the metabolites are considered too low to be of importance.

The pharmacological activity of the other metabolites is not known and has not been investigated. (Ref VII)

## References

- I. ECHA, European Chemicals Agency, 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.
- II. SANOFI internal report - Riluzole - "Algal growth inhibition test" (2003)
- III. SANOFI internal report - Riluzole - Test d'inhibition de la mobilité de *Daphnia magna* (2001)
- IV. SANOFI internal report - Riluzole - "Etude de la toxicité et de la biodégradabilité du riluzole" (2001)
- V. Fick J *et al.* (2010) "Predicted critical environmental concentrations for 500 pharmaceuticals" *Regulatory Toxicology and Pharmacology* **58**: 516-523
- VI. Wokke J. (1996) "Riluzole" *The Lancet* **348**: 795-799
- VII. EMEA - EPAR Rilutek® scientific discussion (21/10/2005)

## Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 50 mg (vit, kapselformad, märkt RPR 202, 5X10 mm)

56 tablett(er) blister, 1177:87, F

Följande produkter har även paralleldistribuerade förpackningar:  
Filmdragerad tablett 50 mg