

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Riluzol Actavis 50 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 50 mg af rílúzóli.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Hvítar eða beinhvítar, sporöskjulaga og tvíkúptar filmuhúðaðar töflur áletraðar RL 50 á annarri hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Riluzol Actavis er notað til að lengja líf eða tímann, þar til öndunarhjálp er nauðsynleg hjá sjúklingum með hliðarstrengjahersli (amyotrophic lateral sclerosis (ALS)).

Klínískar rannsóknir hafa sýnt, að rílúzól lengir líf sjúklinga með hliðarstrengjahersli (ALS) (sjá kafla 5.1). Lenging á lífi var skilgreind sem þeir sjúklingar, sem voru á lífi án þess að vera í öndunarvél og án barkaraufunar.

Ekkert bendir til þess að rílúzól bæti hreyfisamhæfingu (motor function), lungnastarfsemi, hafi jákvæð áhrif á vöðvakippi (fasciculations), vöðvastyrk og hreyfingar (motoric symptoms). Rílúzól hefur ekki reynst gagnlegt til meðferðar á síðari stigum sjúkdómsins.

Öryggi og verkun rílúzóls hefur aðeins verið rannsökuð við ALS.

Rílúzól á því ekki að nota handa sjúklingum með aðra hreyfitaugahrönnunarsjúkdóma (motor neurone disease).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Einungis sérfræðingar með reynslu í meðferð á hreyfitaugahrönnunarsjúkdómum skulu taka ákvörðun um að hefja meðferð með Riluzol Actavis.

Skammtar

Ráðlagður dagsskammtur handa fullorðnum eða öldruðum er 100 mg (50 mg á 12 klst. fresti). Ekki er hægt að búast við marktækum auknum áhrifum af hærri dagsskömmtum.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er mælt með notkun rílúzóls handa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, þar sem engar rannsóknir hafa verið gerðar með gjöf endurtekkinna skammta hjá þessum sjúklingahópi (sjá kafla 4.4).

Aldraðir

Með hliðsjón af upplýsingum um lyfjahvörf eiga engar sérstakar leiðbeiningar við um notkun rílúzóls handa þessum sjúklingahópi.

Skert lifrarstarfsemi

Sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2.

Börn

Ekki er mælt með notkun rílúzóls handa börnum, vegna skorts á upplýsingum um öryggi og áhrif rílúzóls á taugahrönnunarsjúkdóma sem koma fyrir hjá börnum og unglíngum.

Lyfjagjöf

Til inntöku

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Lifransjúkdómur eða transamínasagildi fyrir meðferð er hærra en þrefalt eðlilegt gildi.

Barnshafandi konur og konur með barn á brjósti.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Skert lifrarstarfsemi:

Gæta skal varúðar við notkun rílúzóls hjá sjúklingum með sögu um óeðlilega lifrarstarfsemi og hjá sjúklingum með væga hækkun transamínasa í sermi (ALT/SGTP; AST/SOGT allt að þreföldum eðlilegum efri mörkum (ULN)), með lítilliga hækkað bilirúbín og/eða gamma-glútamýl transferasa (GGT). Séu ýmis lifrargildi hækkuð áður en meðferð hefst (einkum hækkað bilirúbín) á ekki að nota rílúzól (sjá kafla 4.8).

Vegna hættu á lifrabólgu á að mæla transamínasa í sermi, þ.m.t. ALT, fyrir og á meðan rílúzólmeðferð stendur. ALT skal mæla mánaðarlega fyrstu 3 mánuði meðferðar, síðan á 3 mánaða fresti það sem eftir er af fyrsta ári meðferðarinnar og reglulega eftir það. ALT gildi skal mæla oftar hjá sjúklingum sem sýna hækkun gilda meðan á meðferð stendur.

Hætta skal rílúzólmeðferð ef ALT gildi hækka 5-falt á við eðlileg efri mörk. Engin reynsla er af lækun skammta eða af því að hefja meðferð að nýju hjá sjúklingum, sem hafa aukið ALT gildi í fimmföld eðlileg efri mörk. Ekki er hægt að mæla með því að hefja meðferð með rílúzóli að nýju hjá slíkum sjúklingum.

Daufkyrningafæð (neutropenia):

Hvetja skal sjúklinga til að láta lækna sína vita, ef þeir veikjast og fá hita. Sé skýrt frá veikindum ásamt hita skal læknir þegar í stað athuga fjölda hvíttra blóðkorna og hætta rílúzólmeðferð komi daufkyrningafæð í ljós (sjá kafla 4.8).

Millivefslungnasjúkdómur

Greint hefur verið frá tilfellum millivefslungnasjúkdóms hjá sjúklingum sem fengu rílúzól, sum tilfellanna voru alvarleg (sjá kafla 4.8). Ef einkenni frá öndunarferum svo sem þurr hósti og/eða mæði koma fram, á að taka röntgenmynd af brjósthóli og ef niðurstaðan bendir til millivefslungnasjúkdóms (t.d. tvíhliða dreifðir ógegnsær blettir í lungum), á strax að hætta gjöf rílúzóls. Í meirihluta tilfellanna hurfu einkennin eftir að gjöf lyfsins var hætt og meðferð við einkennum hafin.

Skert nýrnastarfsemi:

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á gjöf endurtekinna skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).

Hjálparefni

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri filmhúðaðri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Engar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar til að leggja mat á milliverkanir rílúzóls við önnur lyf.

In vitro rannsóknir, þar sem notaðar voru frymisagnir úr mannalífur, benda til þess að CYP 1A2 sé það ísóensím, sem helst sér um upphaflegt oxunarumbrot rílúzóls. Lyf, sem hamla CYP 1A2 (t.d. koffein, díklófenak, díazepam, nísergólín, klómipramín, imipramín, flúvoxamín, fenasetín, teófýllín, amitriptylín og kínlónar) geta hugsanlega dregið úr brotthvarfshraða rílúzóls en efni, sem hvetja CYP 1A2 (t.d. sigarettureykingar, glóðarsteiktur matur, rífampísín og ómeprazol) geta hins vegar aukið brotthvarfshraða rílúzóls.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Meðganga er frábending við notkun Riluzol Actavis (sjá kafla 4.3 og 5.3). Engin klínísk reynsla er af notkun rílúzóls hjá barnshafandi konum.

Brjóstgjöf

Konur sem eru með barn á brjósti mega ekki nota Riluzol Actavis (sjá kafla 4.3 og 5.3). Ekki er vitað hvort rílúzól skilst út í brjóstamjól.

Frjósemi

Í frjósemisrannsóknum á rottum kom fram lítils háttar skerðing á æxlunargetu og frjósemi við 15 mg skammt/kg/dag (sem er hærri skammtur en ráðlagður skammtur). Þetta er hugsanlega vegna slævingar og svefnhófga.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Vara skal sjúklinga við því, að þeir geta fundið fyrir sundli eða svima og skal ráðleggja þeim að aka hvorki bifreið né nota vélar finni þeir fyrir þessum einkennum.

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem skýrt var frá í fasa III klínískum rannsóknum, sem gerðar voru á sjúklingum með hliðarstrengjahersli (ALS) og meðhöndlaðir voru með rílúzóli, voru þröttleysi, ógleði og óeðlilegar niðurstöður úr lifrarprófum.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir eru flokkaðar í tíðniflokka og taldar upp hér á eftir og eru eftirtalin auðkenni notuð: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Blóð og eitlar			Blóðleysi	Alvarleg daufkyrningafæð (sjá kafla 4.4)
Ónæmiskerfi			Bráðaofnæmislík einkenni, ofsabjúgur	

Taugakerfi		Höfuðverkur, sundl, náladofi í kringum munn og syfja		
Hjarta		Hraður hjartsláttur		
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti			Millivefslungnasjúkdómur (sjá kafla 4.4)	
Meltingarfæri	Ógleði	Niðurgangur, kviðverkir, uppköst	Brisbólga	
Lifur og gall	Óeðlilegar niðurstöður úr lifrarprófum			Lifrabólga
Húð og undirhúð				Útbrot
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Próttleysi	Verkur		

Lýsing á völdum aukaverkunum

Lifur og gall

Hækkun alanín-amínótransferasa kom venjulega fram innan 3 mánaða frá upphafi rílúzólmæðferðarinnar; hækkunin var oftast tímabundin og gildin lækkuðu og urðu innan við tvöföld hækkun eðlilegra efri gilda eftir 2 til 6 mánuði við áframhaldandi meðferð. Verið getur að þessi hækkun sé tengd gulu. Hjá sjúklingum (n=20) í klínískum rannsóknum þar sem ALT jókst í meira en 5-föld eðlileg efri mörk var meðferð hætt og í flestum tilfellum lækkuðu ALT gildin í minna en 2-föld eðlileg efri mörk innan 2 til 4 mánaða (sjá kafla 4.4).

Upplýsingar úr rannsóknum gefa til kynna að óeðlilegar niðurstöður úr lifrarprófum komi frekar fram hjá asískum sjúklingum – 3,2% (194/5995) af asískum sjúklingum og 1,8% (100/5641) af sjúklingum af hvítum kynstofni.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmun

Í einstaka tilvikum hafa taugafræðileg og geðræn einkenni, bráður eitrunarheilakvilli með hugstoli (stupor), dá og metrauðablæði (methaemoglobinaemia) komið fram.

Við ofskömmun skal veita stuðning og meðferð við einkennum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur lyf sem verka á taugakerfið, ATC flokkur: N07XX02.

Verkunarháttur

Enda þótt meingerð hliðarstrengjaæxlis (ALS) sé ekki að fullu skýrð, er ýmislegt sem bendir til þess að glútamínsýra (helsta örvarnartaugaboðefni í miðtaugakerfinu) eigi stóran þátt í frumdaða við sjúkdóminn.

Talið er að rílúzól hafi bælandi áhrif á glútamatferlið. Verkunarháttur er óljós.

Verkun og öryggi

Í klínískri slembivalsrannsókn fengu 155 sjúklingar annað hvort rílúzól 100 mg/dag (50 mg tvisvar sinnum á dag) eða lyfleysu og var þeim fylgt eftir í 12 til 21 mánuð. Líf, eins og það er skilgreint í 2. málsgrein í kafla 4.1, var marktækt lengra hjá þeim sjúklingum, sem höfðu fengið rílúzól í samanburði við þá, sem fengu lyfleysu. Líftími var að miðgildi 17,7 mánuðir í rílúzólhópnum, en hins vegar 14,9 mánuðir í lyfleysuhópnum.

Í skammtabilsrannsókn var 959 sjúklingum með ALS skipt af handahófi í einhvern fjögurra meðferðarhópa: Rílúzól 50, 100, 200 mg/dag eða lyfleysu og var þeim fylgt eftir í 18 mánuði. Í hópi þeirra sjúklinga, sem voru meðhöndlaðir með 100 mg/dag lengdist líftími marktækt samanborið við þá sem fengu lyfleysu. Áhrif 50 mg/dag af rílúzóli voru ekki áberandi marktækt frábrugðin lyfleysu og áhrifin af 200 mg/dag voru að verulegu leyti sambærileg við 100 mg/dag. Líftími var að miðgildi nærri 16,5 mánuðir hjá þeim, sem fengu 100 mg/dag af rílúzóli, en hins vegar 13,5 mánuðir hjá þeim, sem fengu lyfleysu.

Í samanburðarrannsókn, sem hönnuð var til að meta verkun og öryggi af notkun rílúzóls hjá sjúklingum á síðari stigum sjúkdómsins var munur á líftíma og hreyfisamhæfingu ekki marktækt frábrugðin hjá þeim, sem voru meðhöndlaðir með rílúzóli og þeim, sem fengu lyfleysu. Í þessari rannsókn var öndunarrýmd (vital capacity) flestra sjúklinganna innan við 60%.

204 sjúklingum var slembiraðað í tvíblindri samanburðarrannsókn, þar sem markmiðið var að rannsaka verkun og öryggi hjá japönskum sjúklingum. Skammtur var annað hvort 100 mg af rílúzóli/dag (50 mg tvisvar sinnum á dag) eða lyfleysa. Sjúklingunum var fylgt eftir í 18 mánuði. Í þessari rannsókn var verkun metin eftir því hvort sjúklingar gætu gengið óstuddir, skerðingu á hreyfigetu handleggja, barkaraufun, þörf á notkun öndunarvélar, næringu í gegnum magaslöngu eða andlátí. Líf án barkaraufunar var ekki marktækt lengra hjá sjúklingum, sem fengu rílúzól í samanburði við þá, sem fengu lyfleysu. Möguleikar þessarar rannsóknar til að greina mun á milli sjúklingahópa voru hins vegar litlir. Safngreining (meta-analysis), sem náði til þessarar rannsóknar og einnig þeirra, sem nefndar eru hér að framan, sýnir að áhrifin á líftíma eru ekki eins greinileg hjá þeim, sem fengu rílúzól í samanburði við þá, sem fengu lyfleysu, enda þótt munur á þessum tveimur hópum væri tölfræðilega marktækur.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf rílúzóls hafa verið metin hjá heilbrigðum körlum eftir inntöku eins 25 til 300 mg skammts og eftir endurtekna skammta, 25 – 100 mg tvisvar sinnum á dag. Plasmabéttni hækkar línulega með skammti og lyfjahvörf eru óháð skammti.

Við endurtekna skammta (10 daga meðferð með 50 mg af rílúzóli tvisvar sinnum á dag) verður uppsöfnun af rílúzóli á óbreyttu formi í plasma um tvöföld og stöðug þéttni næst innan 5 daga.

Frásög

Rílúzól frásogast hratt eftir inntöku og næst hámarksþéttni í plasma eftir 60 til 90 mín. (C_{max} = 173 ± 72 (SD) ng/ml). Um 90% af gefnum skammti frásogast og aðgengi er 60 ± 18%.

Þegar rílúzól er tekið með fituríkri máltíð dregur úr frásogshraða og frásogi (C_{max} lækkar um 44% og AUC minnkar um 17%).

Dreifing

Rílúzóll dreifist mikið um allan líkamann og sýnt hefur verið fram á að það fer yfir blóð-heilaþröskuldinn. Dreifingarrúmmál rílúzóls er um 245 ± 69 l (3,4 l/kg). Próteinbinding rílúzóls er um 97% og binding er aðallega við albúmín og lípóprótein.

Umbrot

Óbreytt rílúzóll er aðalefnið í plasma og umbrotnar að mestum hluta fyrir tilstilli cýtókróm P450 og tengist síðan glúkúrónsýru. *In vitro* rannsóknir á sýnum úr mannalífur sýndu, að cýtókróm P450 1A2 er aðal ísóenzímið í umbroti rílúzóls. Umbrotsefnin, sem greinst hafa í þvagi, eru þrjár fenólafleiður, ein ureidó-afleiða og óbreytt rílúzóll.

Aðalumbrot rílúzóls hefst með oxun fyrir tilstilli cýtókróm P450 1A2, en við það myndast N-hýdroxý-rílúzóll (RPR112512), sem er aðal virka umbrotsefni rílúzóls. Þetta umbrotsefni binst glúkúróníði hratt og myndar O- og N-glúkúróníð.

Brotthvarf

Helmingunartími brotthvarfs er frá 9 til 15 klst. Brotthvarf rílúzóls verður aðallega í þvagi. Heildarmagn sem skilst út með þvagi er um 90% af gefnum skammti. Glúkúrónsambönd eru meira en 85% af umbrotsefnunum í þvagi. Aðeins 2% af rílúzólskammti finnst í þvagi á óbreyttu formi.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi:

Eftir inntöku eins 50 mg skammts af rílúzóli hefur ekki fundist marktækur munur á lyfjahvarfastuðlum hjá sjúklingum með í meðallagi til alvarlega langvarandi skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun milli 10 og 50 ml/mín.) í samanburði við heilbrigða sjálfboðaliða.

Aldraðir:

Endurtekin gjöf rílúzóls (4,5 daga meðferð með 50 mg af rílúzóli tvisvar sinnum á dag) hafði engin áhrif á lyfjahvörf hjá öldruðum (>70 ára).

Skert lifr starfsemi:

Eftir inntöku á einum 50 mg skammti af rílúzóli eykst AUC u.þ.b. 1,7-falt hjá sjúklingum með vægt langvarandi skerta lifr starfsemi og um 3-falt hjá sjúklingum með í meðallagi langvarandi skerta lifr starfsemi.

Kynþáttur:

Í klínískri rannsókn sem var gerð til að meta lyfjahvörf rílúzóls og umbrotsefnis þess N-hýdroxýrílúzóls eftir endurtekna gjöf um munn tvisvar á sólarhring í 8 daga í 16 heilbrigðum Japönum og 16 hvítum fullorðnum karlmönnum reyndist útsetning rílúzóls vera lægri hjá Japönunum (C_{max} 0,85 [90% CI 0,68-1,08] og AUC_{inf} 0,88 [90% CI 0,69-1,13]) og útsetning umbrotsefnisins reyndist svipuð. Klínísk þýðing þessara niðurstaðna er ekki ljós.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Rílúzóll sýndi engin krabbameinsvaldandi áhrif í rottum eða músun.

Hefðbundnar prófanir á eituráhrifum rílúzóls á erfðafni voru neikvæðar. Jákvæðar niðurstöður komu fram í tveimur prófunum *in vitro* sem gerðar voru á aðal virka umbrotsefni rílúzóls. Ítarlegar prófanir í sjö öðrum hefðbundnum stöðluðum *in vitro* eða *in vivo* rannsóknum leiddu ekki í ljós nein eituráhrif umbrotsefnisins á erfðafni. Á grundvelli þessara upplýsinga og með hliðsjón af neikvæðum rannsóknum á krabbameinsvaldandi áhrifum rílúzóls á mýs og rottur, er ekki talið að eituráhrif þessa umbrotsefnis á erfðafni skipti neinu máli fyrir menn.

Lækkun gilda rauðra blóðkorna og/eða breytingar á lifrargildum komu í ljós án þess að tengsl væru milli niðurstaðna úr rannsóknum á meðalbráðum og langtíma eituráhrifum í rottum og öpum. Blóðlýsublóðleysi (haemolytic anaemia) kom fram í hundum.

Í einni rannsókn á eituráhrifum kom fram, að gulbú (*copora lutea*) skorti oftár í eggjastokkum rotta, sem meðhöndlaðar höfðu verið með lyfinu í samanburði við þær, sem ekki höfðu fengið lyfið. Þessara einkenna hefur hvorki orðið vart í neinni annarri rannsókn né í öðrum dýrategundum.

Framangreind áhrif komu öll í ljós eftir skammta, sem voru 2 – 10 sinnum hærra en 100 mg/dag, sem er skammtur ætlaður mönnum.

Hjá unगाfullum rottum hefur flutningur ¹⁴C-rílúzóls yfir fylgju til fósturs komið fram. Í rottum lækkaði rílúzóll þungunarhlutfall og fjölda hreiðrana við útsetningu sem var a.m.k. tvöföld altæk (systemic) útsetning hjá mönnum við ráðlagða skammta. Vanskapnaður hefur ekki komið fram í æxlunarrannsóknum á dýrum.

Hjá mjólkandi rottum hefur ¹⁴C-rílúzóll fundist í mjólk.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Kjarni:

Kalsíumhýdrógenfosfat
Forhleypt maísterkja
Kroskaramellósunatríum
Vatnsfrí kísilkvoða
Magnesíum sterat

Töfluhúð OPADRY AMB hvít 03F28689 sem samanstendur af:

Hýprómellósa
Makrógól 6000
Títantvíoxíð (E 171)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Þynnupakkningar (ál/ál): Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.
Þynnupakkningar (ál/PVC): Geymið þynnurnar í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.
Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

6.5 Gerð íláts og innihald

Þynnupakkningar, ál/ál eða ál/PVC. Pakkningarstærð 28, 30, 56 og 60 filmuhúðaðar töflur.
Ekki er víst að allar pakkningarstærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Actavis Group PTC ehf
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/08/030/01

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 1. september 2009.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 9. september 2015.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

16. nóvember 2023.