

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Riluzol-Hormosan 50 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Filmtablette enthält 50 mg Riluzol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

Fast weiße, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einem Durchmesser von 8 mm.

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**

Riluzol-Hormosan 50 mg Filmtabletten wird zur Lebensverlängerung oder Verlängerung der Zeit bis zum Einsatz der mechanischen Beatmung bei Patienten mit amyotropher Lateralsklerose (ALS) angewendet.

Klinische Studien haben gezeigt, dass Riluzol die Überlebenszeit von Patienten mit ALS verlängert (siehe Abschnitt 5.1). Überlebenszeit war definiert als der Zeitraum, in welchem Patienten ohne Intubation zwecks mechanischer Beatmung und ohne Tracheotomie leben können. Es gibt keine Hinweise, dass Riluzol einen therapeutischen Effekt auf die motorische Funktion, Lungenfunktion, Faszikulationen, Muskelkraft und motorische Symptome ausübt. Eine Wirksamkeit von Riluzol in den Spätstadien der ALS wurde nicht nachgewiesen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Riluzol wurden nur für ALS untersucht. Riluzol sollte daher bei Patienten, die an einer anderen Form einer Motoneuronenerkrankung leiden, nicht angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Die Behandlung mit Riluzol sollte nur von spezialisierten Ärzten begonnen werden, die über Erfahrungen in der Behandlung von Motoneuronenerkrankungen verfügen.

Die empfohlene Tagesdosis für Erwachsene und ältere Patienten beträgt 100 mg (50 mg alle 12 Stunden). Von höheren Tagesdosen ist kein wesentlich größerer Nutzen zu erwarten.

Kinder und Jugendliche

Riluzol wird für die Anwendung bei Kindern nicht empfohlen, da für keine der bei Kindern oder Jugendlichen auftretenden neurodegenerativen Erkrankungen Erfahrungen zu Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Riluzol vorliegen.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Riluzol wird für die Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht empfohlen, da in dieser Patientengruppe keine Studien mit Mehrfachgaben durchgeführt wurden (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten

Aufgrund von pharmakokinetischen Daten ergeben sich keine speziellen Anweisungen für die Anwendung von Riluzol in dieser Patientengruppe.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

siehe Abschnitt 4.3, Abschnitt 4.4 und Abschnitt 5.2

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Leberinsuffizienz oder initiale Transaminasewerte, die den oberen Wert des Normbereichs um mehr als das 3fache übersteigen
- Schwangere oder stillende Patientinnen

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die AnwendungBeeinträchtigte Leberfunktion:

Patienten mit einer Leberfunktionsstörung in der Anamnese und Patienten mit leicht erhöhten Spiegeln der Serumtransaminasen (ALT/SGPT; AST/SGOT) bis zum 3fachen des oberen Normwerts, des Bilirubin und/oder der Gamma-Glutamyltransferase (GGT) sollte Riluzol nur mit Vorsicht verordnet werden. Weisen mehrere Leberfunktionsstests erhöhte Anfangswerte auf (besonders erhöhtes Bilirubin), sollte Riluzol nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.8).

Wegen des Hepatitisrisikos sind vor und während der Behandlung mit Riluzol die Serumtransaminasen, einschließlich ALT, zu bestimmen. ALT sollte während der ersten 3 Behandlungsmonate einmal im Monat, während der übrigen Monate des ersten Behandlungsjahres alle 3 Monate und danach in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden.

Bei Patienten, bei denen während der Behandlung erhöhte ALT-Spiegel auftreten, sollte ALT häufiger kontrolliert werden.

Riluzol sollte abgesetzt werden, wenn die ALT-Spiegel auf das 5fache des oberen Normwerts ansteigen. Es liegen keine Erfahrungen mit einer Dosisreduktion oder Reexposition bei Patienten vor, bei denen ALT auf das 5fache des oberen Normwerts angestiegen ist. Eine erneute Verabreichung von Riluzol kann in dieser Situation nicht empfohlen werden.

Neutropenie:

Die Patienten sollten angewiesen werden, ihren Ärzten jede fieberhafte Erkrankung zu melden. Wenn ein Arzt Kenntnis von einer fieberhaften Erkrankung erhalten hat, sollte er ein weißes Blutbild anfertigen lassen und im Fall einer Neutropenie Riluzol absetzen (siehe Abschnitt 4.8).

Interstitielle Lungenerkrankung:

Bei Patienten, die mit Riluzol behandelt wurden, wurde über Fälle von interstitieller Lungenerkrankung berichtet, einige davon mit schwerem Verlauf (siehe Abschnitt 4.8). Bei Auftreten respiratorischer Symptome, z.B. trockenem Husten und/oder Dyspnoe, sollte eine Röntgen-Thoraxuntersuchung durchgeführt werden; wenn die Befunde auf eine interstitielle Lungenerkrankung hinweisen (z.B. beidseitige diffuse Lungenverschattungen), sollte Riluzol sofort abgesetzt werden. In der Mehrzahl der berichteten Fälle bildeten sich die Symptome nach dem Absetzen und symptomatischer Behandlung zurück.

Beeinträchtigte Nierenfunktion:

Es wurden keine Studien mit Mehrfachgaben bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine klinischen Studien zur Beurteilung der Wechselwirkungen von Riluzol mit anderen Arzneimitteln durchgeführt.

In-vitro-Studien an mikrosomalen Präparaten aus der menschlichen Leber deuten darauf hin, dass CYP1A2 das Hauptisoenzym der zu Beginn oxidativen Stoffwechselung von Riluzol ist. Hemmstoffe von CYP1A2 (z.B. Koffein, Diclofenac, Diazepam, Nicergolin, Clomipramin, Imipramin, Fluvoxamin, Phenacetin, Theophyllin, Amitriptylin und Chinolone) können möglicherweise die Eliminationsrate von Riluzol verringern, während Induktoren von CYP1A2 (z.B. Zigarettenrauch, über Holzkohle gegrillte Nahrungsmittel, Rifampicin und Omeprazol) die Eliminationsrate von Riluzol beschleunigen könnten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Riluzol ist während der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 5.3) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Es liegen keine klinischen Erfahrungen bei Schwangeren vor.

Riluzol ist bei stillenden Frauen (siehe Abschnitt 5.3) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Es ist nicht bekannt, ob Riluzol in die Muttermilch beim Menschen übertritt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass Benommenheit oder Schwindel auftreten können und angehalten werden, bei Auftreten dieser Symptome weder Fahrzeuge zu führen noch Maschinen zu bedienen.

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Bei ALS-Patienten, die in klinischen Phase-III-Studien mit Riluzol behandelt wurden, traten als häufigste Nebenwirkungen Asthenie, Übelkeit und anomale Leberwerte auf. Im Folgenden werden die Nebenwirkungen nach Häufigkeit unter Verwendung der folgenden Konvention aufgeführt: Sehr häufig ($\geq 1/10$); Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); Sehr selten ($< 1/10.000$), Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: Anämie

Nicht bekannt: Schwere Neutropenie (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Anaphylaktoide Reaktion, Angioödem

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen, Schwindel, orale Parästhesien und Somnolenz

Herzerkrankungen

Häufig: Tachykardie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

Gelegentlich: Interstitielle Lungenerkrankung (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit

Häufig: Durchfall, Bauchschmerzen, Erbrechen

Gelegentlich: Pankreatitis

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr häufig: Anomale Leberwerte*. Erhöhte Alaninaminotransferase-Werte traten in der Regel innerhalb der ersten 3 Monate nach Beginn der Therapie mit Riluzol auf; die Erhöhung war i.d.R. vorübergehend und die Werte fielen unter Fortsetzung der Behandlung nach 2 bis 6 Monaten auf Spiegel unterhalb des 2fachen des oberen Normwerts ab. Diese Anstiege konnten mit Gelbsucht einhergehen. Bei Patienten (n=20) in klinischen Studien, deren ALT-Spiegel auf mehr als das 5fache des oberen Normwerts anstiegen, wurde die Behandlung abgesetzt; in den meisten Fällen sanken die Spiegel innerhalb von 2 bis 4 Monaten wieder auf weniger als das 2fache des oberen Normwerts (siehe Abschnitt 4.4).
Nicht bekannt: Hepatitis

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Asthenie

Häufig: Schmerzen

* Studienergebnisse deuten darauf hin, dass Patienten asiatischer Herkunft möglicherweise stärker zu Leberwertanomalien neigen – 3,2% (194/5995) bei asiatischen Patienten und 1,8% (100/5641) bei kaukasischen Patienten.

4.9 Überdosierung

Vereinzelt wurden neurologische und psychiatrische Symptome, akute toxische Enzephalopathie mit Stupor, Koma und Methämoglobinämie beobachtet.

Im Fall einer Überdosierung wird symptomatisch und supportiv behandelt.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das Nervensystem, ATC-Code: N07XX02.

Die Pathogenese der ALS ist bisher nicht vollständig aufgeklärt. Es liegen jedoch Hinweise darauf vor, dass Glutamat (der wichtigste exzitatorische Neurotransmitter im Zentralnervensystem) beim Untergang der Zellen bei dieser Erkrankung eine Rolle spielt.

Riluzol wirkt möglicherweise durch Hemmung von Prozessen, die durch Glutamat

vermittelt werden. Der Wirkmechanismus ist unklar.

Klinische Studien

In einer Studie wurden 155 Patienten auf Riluzol 100 mg/Tag (50 mg zweimal täglich) oder Placebo randomisiert und über 12–21 Monate nachbeobachtet. Die Überlebenszeit, wie in Abschnitt 4.1, zweiter Absatz, definiert, war bei den mit Riluzol behandelten Patienten signifikant gegenüber den mit Placebo behandelten Patienten verlängert. Die mediane Überlebenszeit betrug 17,7 Monate bzw. 14,9 Monate für Riluzol bzw. Placebo.

In einer Dosisfindungsstudie wurden 959 Patienten mit ALS randomisiert, einer der folgenden vier Behandlungsgruppen zugewiesen und über 18 Monate nachbeobachtet: Riluzol 50, 100, 200 mg/Tag oder Placebo. Patienten, die mit Riluzol 100 mg/Tag behandelt wurden, wiesen eine signifikant längere Überlebenszeit auf als die mit Placebo behandelten Patienten. Die Wirkung von Riluzol 50 mg/Tag war im Vergleich mit Placebo nicht statistisch signifikant, und die Wirkung von 200 mg/Tag entsprach im Wesentlichen der mit 100 mg/Tag erzielten Wirkung. Die mediane Überlebenszeit betrug 16,5 Monate für Riluzol 100 mg/Tag und 13,5 Monate für Placebo.

Eine Parallelgruppenstudie zur Beurteilung von Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Riluzol bei Patienten in einem späten Krankheitsstadium zeigte keinen signifikanten Unterschied in der Überlebenszeit und motorischen Funktion zwischen Riluzol und Placebo. Die Patienten dieser Studie hatten mehrheitlich eine Vitalkapazität von unter 60%. In einer doppelblinden placebokontrollierten Studie zur Beurteilung von Wirksamkeit und Sicherheit von Riluzol bei japanischen Patienten wurden 204 Patienten randomisiert, einer Behandlung mit Riluzol 100 mg/Tag (50 mg zweimal täglich) oder Placebo zugewiesen und über 18 Monate nachbeobachtet. Die Wirksamkeit wurde in dieser Studie anhand folgender Kriterien beurteilt: Unfähigkeit, ohne Hilfe zu gehen, Funktionsverlust der oberen Extremitäten, Tracheostomie, Notwendigkeit künstlicher Beatmung, Ernährung über Magensonde und Tod. Es gab keinen signifikanten Unterschied im tracheostomiefreien Überleben zwischen mit Riluzol und mit Placebo behandelten Patienten. Allerdings besaß diese Studie nur eine geringe Trennschärfe für die Entdeckung von Unterschieden zwischen den Behandlungsgruppen. Eine Metaanalyse unter Einschluss dieser Studie und der oben beschriebenen Studien ergab einen weniger deutlichen Effekt auf die Überlebenszeit für Riluzol im Vergleich mit Placebo, jedoch blieben die Unterschiede statistisch signifikant.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Riluzol wurde bei gesunden männlichen Freiwilligen nach oralen Einzelgaben von 25 bis 300 mg und oralen Mehrfachgaben von 25 bis 100 mg zweimal täglich bestimmt. Der Plasmaspiegel steigt linear mit der Dosis an, wobei das pharmakokinetische Profil dosisunabhängig ist. Bei Mehrfachgaben (10-tägige Behandlung mit 50 mg Riluzol zweimal täglich) kumuliert unverändertes Riluzol im Plasma auf

ca. den zweifachen Wert; Steady-State-Plasmaspiegel werden in weniger als 5 Tagen erreicht.

Resorption

Riluzol wird nach oraler Verabreichung rasch resorbiert und erreicht maximale Plasmakonzentrationen innerhalb von 60 bis 90 Minuten ($C_{max} = 173 \pm 72$ (SD) ng/ml). Circa 90% der Dosis werden resorbiert und die absolute Bioverfügbarkeit beträgt $60 \pm 18\%$.

Resorptionsrate und -ausmaß sind reduziert, wenn Riluzol zusammen mit sehr fettreicher Nahrung eingenommen wird (Reduktion von C_{max} um 44% und AUC um 17%).

Verteilung

Riluzol wird in hohem Maß im Körper verteilt und passiert die Blut-Hirn-Schranke. Das Verteilungsvolumen von Riluzol beträgt ca. 245 ± 69 l (3,4 l/kg). Riluzol wird zu ca. 97% an Protein gebunden, es bindet hauptsächlich an Serumalbumin und Lipoproteine.

Metabolismus

Riluzol liegt im Plasma hauptsächlich in unveränderter Form vor und wird weitgehend über Cytochrom P450 und anschließende Glukuronidierung verstoffwechselt. *In-vitro*-Studien mit menschlichen Leberpräparaten haben gezeigt, dass Cytochrom P450 1A2 das wichtigste Isoenzym des Riluzol-Stoffwechsels darstellt. Im Urin wurden drei Phenolderivate und ein Ureidoderivat als Metaboliten sowie unverändertes Riluzol identifiziert.

Der primäre Metabolisierungsweg für Riluzol beginnt mit der Oxidation über Cytochrom P450 1A2, wodurch N-Hydroxy-Riluzol (RPR112512) entsteht, der aktive Hauptmetabolit von Riluzol. Dieser Metabolit wird rasch zu O- und N-Glukuroniden konjugiert.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 9–15 Stunden. Riluzol wird hauptsächlich in den Urin ausgeschieden. Über den Urin werden insgesamt ca. 90% einer Dosis ausgeschieden. Mehr als 85% der Metaboliten im Urin waren Glukuronide. Nur 2% einer Riluzol-Dosis wurden im Urin unverändert wiedergefunden.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Es gab keinen signifikanten Unterschied in den pharmakokinetischen Parametern zwischen Patienten mit mäßiger oder schwerer chronischer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance zwischen 10 und 50 ml \times min⁻¹) und gesunden Freiwilligen nach einer oralen Einzeldosis von 50 mg Riluzol.

Ältere Patienten:

Die pharmakokinetischen Parameter von Riluzol zeigten nach Verabreichung von Mehrfachgaben (4,5 Behandlungstage mit 50 mg Riluzol zweimal täglich) bei älteren Patienten (> 70 Jahre) keine Veränderung.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:

Die AUC von Riluzol stieg bei Patienten mit leichter chronischer Leberinsuffizienz nach einer oralen Einzeldosis von 50 mg auf ungefähr das 1,7fache und bei Patienten mit mäßiger chronischer Leberinsuffizienz auf ungefähr das 3fache an.

Rasse:

Eine klinische Studie zur Bestimmung der Pharmakokinetik von Riluzol und seines Metaboliten N-Hydroxy-Riluzol nach oralen Mehrfachgaben zweimal täglich über 8 Tage bei 16 japanischen und 16 kaukasischen gesunden männlichen Erwachsenen zeigte für die Gruppe der Japaner eine geringere Riluzol-Exposition (C_{max} 0,85 [90% KI 0,68–1,08] und AUC_{inf} 0,88 [90% CI 0,69–1,13]) und ähnliche Exposition des Metaboliten. Die klinische Bedeutung dieser Ergebnisse ist nicht bekannt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Weder bei Ratten noch bei Mäusen zeigte Riluzol ein kanzerogenes Potenzial. Standardtests zur Genotoxizität, die mit Riluzol durchgeführt wurden, verliefen negativ. Untersuchungen mit dem aktiven Hauptmetaboliten von Riluzol ergaben bei zwei *In-vitro*-Tests positive Ergebnisse. Bei sieben anderen *In-vitro*- oder *In-vivo*-Standardtests zeigten intensive Untersuchungen kein genotoxisches Potential des Metaboliten. Auf Basis dieser Daten und unter Berücksichtigung der negativen Studien zur Kanzerogenität von Riluzol an Ratten und Mäusen wird der genotoxische Effekt dieses Metaboliten für den Menschen als nicht relevant betrachtet.

Reduktionen in den Parametern der Erythrozyten und/oder Veränderungen in den Leberparametern wurden gelegentlich in subakuten oder chronischen Toxizitätsstudien mit Ratten und Affen bemerkt. In Hunden wurde hämolytische Anämie beobachtet. In einer einzelnen Toxizitätsstudie fehlten die Corpora lutea in den Ovarien weiblicher Ratten häufiger in der Behandlungs- als in der Kontrollgruppe. Dieser Befund trat weder in einer anderen Studie noch bei einer anderen Spezies auf.

Alle diese Befunde traten bei Dosierungen auf, die um das 2- bis 10fache höher lagen als die menschliche therapeutische Dosis von 100 mg/Tag.

Bei Ratten wurde eine leichte Beeinträchtigung der Fertilität und Reproduktivität bei einer Dosis von 15 mg/kg KG/Tag festgestellt (die höher als die empfohlene Human-dosis ist), wahrscheinlich verursacht durch Sedation und Lethargie.

In trächtigen Ratten gelangte ^{14}C -Riluzol über die Plazenta in die Föten. In Ratten führte Riluzol zu einer Abnahme der Trächtigkeitsrate und der Zahl der Implantate bei einer mindestens doppelt so hohen Dosierung im Vergleich zu der systemischen Gabe beim Menschen in der klinischen Behandlung. In Reproduktionsstudien bei Tieren wurden keine Missbildungen festgestellt. ^{14}C -Riluzol ist in der Muttermilch bei Ratten festgestellt worden.

6. Pharmazeutische Angaben**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile****Tablettenkern:**

Calciumhydrogenphosphat
Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Film-Überzug:

Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Macrogol 400

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OPA/Al/PVC und Aluminium Blisterpackung, Umkarton.

Packungsgröße: 56 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Hormosan Pharma GmbH
Wilhelmshöher Straße 106
60389 Frankfurt
www.hormosan.de
info@hormosan.de

8. Zulassungsnummer

87700.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

01.08.2012

10. Stand der Information

August 2012

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin