

# Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über  
die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung  
der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung) – Riluzol, Gruppe 1, in  
Stufe 1

Vom 11. Juli 2023

## Inhalt

1.	Rechtsgrundlage .....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung .....	2
3.	Verfahrensablauf .....	3
4.	Anlage.....	6

## 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35 Absatz 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 SGB V, für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge festgesetzt werden können. In den Gruppen sollen Arzneimittel mit

1. denselben Wirkstoffen,
2. pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen,
3. therapeutisch vergleichbarer Wirkung, insbesondere Arzneimittelkombinationen

zusammengefasst werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ermittelt auch die nach § 35 Absatz 3 SGB V notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. Juli 2023 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Riluzol, Gruppe 1“ in Stufe 1 einzuleiten.

In Anlage IX der AM-RL wird die Festbetragsgruppe „Riluzol, Gruppe 1“ in Stufe 1 wie folgt gefasst:

„Stufe:	1
Wirkstoff:	Riluzol
Festbetragsgruppe Nr.:	1
Status:	verschreibungspflichtig
Gruppenbeschreibung:	orale Darreichungsformen
Darreichungsformen:	Filmtabletten, Schmelzfilme"

Mit dem vorliegenden Richtlinienentwurf wird die bestehende Festbetragsgruppe „Riluzol, Gruppe 1“ in Stufe 1 daher wie folgt aktualisiert:

- Eingruppierung einer neuen Darreichungsform „Schmelzfilme“

Die der Aktualisierung der vorliegenden Festbetragsgruppe zugrundeliegenden Dokumente sind den Tragenden Gründen als Anlage beigefügt.

Alle von der Festbetragsgruppe „Riluzol, Gruppe 1“ in Stufe 1 umfassten Arzneimittel enthalten den Wirkstoff Riluzol, wobei keine hinreichenden Belege für unterschiedliche, für die Therapie bedeutsame Bioverfügbarkeiten vorliegen, die gegen die Festbetragsgruppe in der vorliegenden Form sprechen.

Als geeignete Vergleichsgröße im Sinne des § 35 Absatz 1 Satz 8 SGB V wird für die vorliegende Festbetragsgruppe der Stufe 1 gemäß 4. Kapitel § 18 Satz 1 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) die reale Wirkstärke je abgeteilter Einheit bestimmt.

### 3.      **Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. Juli 2023 über die Aktualisierung der betreffenden Festbetragsgruppe beraten. Die Beschlussvorlage über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens wurde konsentiert und nach 1. Kapitel § 10 Absatz 1 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (ggf. VerFO) die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

#### **Zeitlicher Beratungsverlauf:**

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	11.07.2023	Beratung, Konsentierung und Beschlussfassung zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens hinsichtlich der Änderung der AM-RL in Anlage IX

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens stellen die vorliegenden Tragenden Gründe den aktuellen Stand der Zusammenfassenden Dokumentation dar, welche den stellungnahmeberechtigten Organisationen zur Verfügung zu stellen sind (1. Kapitel § 10 Abs. 2 VerFO).

Als Frist zur Stellungnahme ist ein Zeitraum von 4 Wochen vorgesehen.

Eine Stellungnahme zur Richtlinienänderung ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, kann berücksichtigt werden.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

#### **Stellungnahmeberechtigte**

Nach § 35 Absatz 2 SGB V ist Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie der Arzneimittelhersteller und der Berufsvertretungen der Apotheker vor der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Mit Beschluss vom 21. Dezember 2017 (BAnz AT 16.01.2018 B4) hat der Gemeinsame Bundesausschuss beschlossen, in Verfahren zu Festbetragsgruppenbildungen nach § 35 Absatz 1 SGB V im Sinne einer einheitlichen Verfahrenspraxis den nach § 92 Absatz 3a SGB V entsprechend 1. Kapitel § 9 der Verfahrensordnung bestimmten Kreis von Stellungnahmeberechtigten anzuhören.

Daher ist entsprechend § 92 Absatz 3a Satz 1 SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene in Verfahren zu Festbetragsgruppenbildungen nach § 35 Absatz 1 SGB V Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Der maßgeblichen Spitzenorganisation der Medizinprodukte-Hersteller wird beschränkt auf Richtlinien-

änderungen bezogen auf sonstige in die Arzneimittelversorgung einbezogene Leistungen nach § 31 SGB V Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben, weshalb vorliegend ein Stellungnahme-recht nicht besteht.

Folgende Organisationen werden angeschrieben:

<b>Organisation</b>	<b>Straße</b>	<b>Ort</b>
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Friedrichstr. 134	10117 Berlin
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)	Schützenstraße 6a	10117 Berlin
Verband der Arzneimittelimporteure Deutschlands e. V. (VAD)	Im Holzau 8	66663 Merzig
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Bundesverband Medizintechnologie e. V. (BVMed)	Reinhardtstraße 29b	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e. V. (ABDA)	Heidestr. 7	10557 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V.	Axel-Springer-Str. 54b	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V.	Herzog-Heinrich-Str. 18	80336 München
Gesellschaft für Phytotherapie e. V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens wird auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 11. Juli 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

#### **4. Anlage**

## Arzneimittel-Festbeträge

### Eingruppierung einer neuen Darreichungsform

Stufe: 1

<b>Festbetragsgruppe</b>	<b>Darreichungsform</b>	<b>Wirkstärke</b>	<b>Packungsgröße</b>	<b>Präparatename</b>	<b>Hersteller</b>
Riluzol Gruppe: 1	<b>Schmelzfilme</b>	50 mg (w)	28, 56	EMYLIF	Zambon

Anlage

**Festbetragsgruppe:**

**Riluzol**

**Gruppe 1**

**Gruppenbeschreibung**

verschreibungspflichtig  
orale Darreichungsformen  
Filmtabletten, **Schmelzfilme** \*

Wirkstoff	Riluzol
Präparat	EMYLIF
Hersteller	Zambon
<b>Darreichungsform</b>	<b>Schmelzfilme</b>
Wirkstärke	50 mg
Packungsgröße	28, 56

\* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand aktuellen Liste der "Standard Terms" der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines), veröffentlicht im Internet unter: <https://standardterms.edqm.eu/stw/default/index> .



**Festbetragslinien, Festsetzung zum 01.07.2015****Stand 01.06.2023****Riluzol****Gruppe: 1**

verschreibungspflichtig

orale Darreichungsformen



Filmdoubletten


<b>Wirkstärke</b>	<b>Packungs- größe</b>	<b>Festbetrag*</b>	<b>Zuzahlungs- freistellungs- grenzen*</b>	<b>ggf. Datum FB-Service</b>
50	28	86,67		
50	56	180,99		
50	98	338,08		


\*Ebene: Apothekenverkaufspreise gemäß der Arzneimittelpreisverordnung in der ab 15.12.2021 geltenden Fassung mit 19 % MwSt.

Rabattartikelfilter 

Basisfilter 

Treffermenge resultiert aus einer Komfortsuche.  

Inhaltsstoff: enthält einen Stoff, dessen Name mit "riluzol" beginnt. 

Änderung zum Datenstand: gleich Neuaufnahme 

PZN	ARTIKELNAME	ANBIETERNAME	DARREICHUNGSFORM ABDA-DB	MENGE	NG	APU / HAP	TAXE-EK	TAXE-VK	FB
18359546	EMYLIF 50 mg Schmelzfilm	Zambon	Schmelzfilm	28	N1	137,20	142,22	184,75	-, -
18359552	EMYLIF 50 mg Schmelzfilm	Zambon	Schmelzfilm	56	N2	274,40	283,74	358,20	-, -

2 Treffer insgesamt.
















## PHARMAZIE

Inhalt / Liste der Inhaltsstoffe

<b>EMYLIF 50 mg Schmelzfilm</b>	28 St	ZAMB	Taxe-EK: 142,22
P 18 359 546 Arzneimittel, Verschr.pflicht			Taxe-VK: 184,75

### 16 Inhaltsstoffe:

1 Schmelzfilm enthält:

-  Riluzol 50 mg
-  Polacrilin
-  Macrogol 900000
-  Butylhydroxytoluol
-  Pullulan
-  Hypromellose
-  Xanthan gummi
-  Sucralose
-  Xylitol
-  Fructose 2 mg
-  Glycerol
-  Glycerolmonooleat
-  Honig-Aroma
-  Zitronen-Aroma
-  Gelborange S 0,06 mg
-  Drucktinte, weiß, propylenglycolhaltig

Bearbeitungsstand: 04.05.2023

## ANBIETER

EMYLIF 50 mg Schmelzfilm 28 St ZAMB Taxe-EK: 142,22  
P 18 359 546 Arzneimittel, Verschr.pflicht Taxe-VK: 184,75

## INVERKEHRBRINGER

### BASISDATEN

Anbiaternummer: 13655  
Name: Zambon GmbH  
Kurzbezeichnung (LF): ZAMB  
Listen-/Etikettenbez (LF): Zambon

### HAUPTADRESSE

Straße: Lietzenburger Str. 99  
Ort: 10707 Berlin  
Land: Deutschland (D)

### WEITERE ADRESSEN

Telefon: 0 72 72/ 77 67-23 12  
Telefax: 0 72 72/ 77 67-27 66  
E-Mail: infode@zambongroup.com  
Internet: www.zambon.de

### AUFTRAGSANNAHME

Bestellungen und Retouren nur über die Logosys GmbH & Co.KG:  
Straße: Otto-Röhm-Str. 69  
Ort: 64293 Darmstadt  
Land: Deutschland (D)  
Telefon: 0 61 51/ 8 14 72 04  
Telefax: 0 61 51/ 8 14 72 09  
E-Mail: kundendienst@logosys.de

### DISTRIBUTION

nur an: Logosys Logistik GmbH & Co. KG:  
Straße: Otto-Röhm-Str. 69  
Ort: 64293 Darmstadt  
Land: Deutschland (D)

Telefon:

0 61 51/ 8 14 72 04

#### MED.-WISS. INFORMATION

Telefon: 0 72 72/ 77 67-23 12

Telefon: 0 72 72/ 77 67-27 99

Telefax: 0 72 72/ 77 67-27 66

#### RETOUREN

Logosys Logistik GmbH & Co.KG, Retourenstelle/Rampe 25-26:

Straße: Otto-Röhm-Str. 69

Ort: 64293 Darmstadt

Land: Deutschland (D)

Telefon: 0 61 51/ 8 14 72 04

Telefax: 0 61 51/ 8 14 72 09

## **FACHINFORMATION**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Emylif 50 mg Schmelzfilm

### **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jeder Schmelzfilm enthält 50 mg Riluzol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jeder Schmelzfilm enthält 2 mg Fructose (Ph.Eur.).

Jeder Schmelzfilm enthält 0,06 mg Gelborange S (E 110)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### **3. DARREICHUNGSFORM**

Schmelzfilm

Orangefarbener, rechteckiger, dünner Film (32 mm x 22 mm) mit dem weißen Aufdruck „R50“ auf einer Seite.

### **4. KLINISCHE ANGABEN**

#### **4.1 Anwendungsgebiete**

Emylif wird angewendet zur Behandlung der amyotrophen Lateralsklerose (ALS) bei Erwachsenen (siehe Abschnitt 5.1).

Es konnte nicht nachgewiesen werden, dass Emylif in späteren Krankheitsstadien der ALS wirksam ist.

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Riluzol sollte nur von Fachärzten mit Erfahrung in der Behandlung der Erkrankungen von Motoneuronen begonnen werden.

### Dosierung

Die empfohlene Tagesdosis für Erwachsene oder ältere Patienten beträgt 100 mg (50 mg alle 12 Stunden).

Von höheren Tagesdosen ist kein nennenswerter erhöhter Nutzen zu erwarten.

### Besondere Patientengruppen

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Riluzol wird nicht zur Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion empfohlen, da Studien mit wiederholter Gabe in dieser Patientengruppe nicht durchgeführt worden sind (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Ältere Patienten*

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

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Siehe Abschnitt 4.3, Abschnitt 4.4 und Abschnitt 5.2.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Emylif zur Behandlung von ALS bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### Art der Anwendung

Emylif ist zum Einnehmen.

- Die Hände müssen vor der Handhabung von Emylif sauber und trocken sein, damit der Schmelzfilm nicht an den Fingern kleben bleibt.
- Den Folienbeutel oben entlang der durchgezogenen Linie falten.
- Den Beutel oben an der durchgezogenen Linie umgefaltet lassen und den Beutel an der Seite entlang des Pfeiles aufreißen.
- Den Emylif Schmelzfilm aus dem Folienbeutel nehmen. Jeder Beutel enthält eine Dosis Emylif.
- Der Emylif Schmelzfilm darf nicht gefaltet werden.
- Den Emylif Schmelzfilm auf die Zunge legen. Der Schmelzfilm bleibt auf der Zunge haften und beginnt sich aufzulösen.
- Nach dem Schließen des Mundes wird der Speichel normal geschluckt, während sich Emylif auflöst.
- Emylif sollte nicht mit Flüssigkeit eingenommen, gekaut oder ausgespuckt werden.
- Der Patient sollte nicht sprechen, während sich Emylif auflöst.
- Nach der Anwendung von Emylif sollte man sich die Hände waschen.
- Nach der Anwendung von Emylif sollte eine Nahrungsaufnahme vorsichtig erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Lebererkrankungen oder initiale Transaminasenspiegel, die den oberen Normbereich um mehr als das 3fache übersteigen.

Schwangere oder stillende Patientinnen.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Leberstörungen

Patienten, bei denen es in der Anamnese Leberfunktionsstörungen gab, oder bei Patienten mit leicht erhöhten Serumtransaminasen- (ALT/SGPT; AST/SGOT bis zum 3fachen der oberen Norm), Bilirubin- und/oder Gamma-Glutamyltransferasespiegeln (GGT) sollte Riluzol mit Vorsicht verordnet werden. Bei erhöhten Anfangswerten in einigen Leberfunktionstests (besonders erhöhtes Bilirubin) sollte von der Anwendung mit Riluzol abgesehen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Aufgrund der Risiken einer Hepatitis sollten vor und während der Therapie mit Riluzol die Serumtransaminasen einschließlich der ALT gemessen werden. Die ALT sollte in den ersten drei Monaten der Therapie jeden Monat, in den darauffolgenden Monaten des ersten Jahres alle drei Monate und später in regelmäßigen Zeitabständen bestimmt werden. Bei Patienten, bei denen im Verlauf der Behandlung erhöhte ALT-Spiegel auftreten, sollten die Bestimmungen der ALT-Spiegel häufiger erfolgen.

Die Therapie mit Riluzol ist abzubrechen, wenn die ALT-Spiegel den oberen Normwert um mehr als das 5fache überschreiten. Es gibt bisher keine Erfahrungen in Bezug auf eine Dosisreduktion oder Reexposition bei Patienten, die eine Erhöhung der ALT um mehr als das 5fache des oberen Normalwertes entwickelten. Eine erneute Gabe von Riluzol bei diesen Patienten kann nicht empfohlen werden.

#### Neutropenie

Die Patienten sollten angewiesen werden, beim Auftreten von Fieber ihrem behandelnden Arzt darüber sofort zu berichten. Solche Berichte sollten den Arzt dazu veranlassen, die Zahl der Leukozyten zu überprüfen und im Fall einer Neutropenie die Therapie mit Riluzol abzubrechen (siehe Abschnitt 4.8).

#### Interstitielle Lungenerkrankung

Bei Patienten, die mit Riluzol behandelt wurden, sind Fälle von interstitieller Lungenerkrankung berichtet worden, einige davon waren schwerwiegend (siehe Abschnitt 4.8). Wenn respiratorische Symptome, wie z. B. trockener Husten und/oder Dyspnoe, auftreten, sollte eine Röntgen-Thorax-Untersuchung durchgeführt werden und Riluzol sollte im Falle von Auffälligkeiten, die auf eine interstitielle Lungenerkrankung hinweisen (z. B. beidseitige diffuse Lungenverschattungen), umgehend abgesetzt werden. In der Mehrzahl der berichteten Fälle bildeten sich die Symptome nach dem Absetzen des Arzneimittels und nach symptomatischer Behandlung zurück.

#### Beeinträchtigte Nierenfunktion

Bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion wurden bisher keine Studien mit wiederholter Gabe durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2).



### Orale Hypästhesie

In einer Einzeldosisstudie bei gesunden Probanden wurde über eine leichte, vorübergehende orale Hypästhesie berichtet. Die mittlere Zeit bis zum Auftreten lag bei 1 Minute nach der Einnahme und die mittlere Dauer betrug 40 Minuten. Tritt eine orale Hypästhesie auf, ist bei der Nahrungsaufnahme Vorsicht geboten, bis eine Besserung des Symptoms eintritt (siehe Abschnitt 4.2).

Die Schlucksicherheit von Emylif wurde bei Patienten mit schwerer Sialorrhö und Dysphagie nicht untersucht. Bei der Anwendung von Emylif bei diesen Patienten ist Vorsicht geboten.

### Fructose (Ph.Eur.)

Jeder Schmelzfilm enthält 2 mg Fructose (Ph.Eur.).

Fructose (Ph.Eur.) kann schädlich für die Zähne sein (Karies).

Dieses Arzneimittel enthält Gelborange S (E 110), das allergische Reaktionen hervorrufen kann.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Bisher wurden keine klinischen Studien durchgeführt, um die Wechselwirkungen von Riluzol mit anderen Arzneimitteln zu untersuchen.

*In-vitro*-Studien, die mit mikrosomalen Fraktionen aus menschlichen Leberzellen durchgeführt wurden, ergaben Hinweise dafür, dass CYP 1A2 das Hauptisoenzym bei der ersten Stufe der oxidativen Metabolisierung von Riluzol ist. Hemmstoffe der CYP 1A2 (z. B. Coffein, Diclofenac, Diazepam, Nicergolin, Clomipramin, Imipramin, Fluvoxamin, Phenacetin, Theophyllin, Amitriptylin und Chinolone) können möglicherweise die Eliminationsrate von Riluzol verringern, während Induktoren der CYP 1A2 (z. B. Zigarettenrauch, auf Holzkohle gegrillte Nahrung, Rifampicin und Omeprazol) die Eliminationsrate von Riluzol beschleunigen können.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Emylif ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3). Es liegen keine klinischen Erfahrungen bei Schwangeren vor.

### Stillzeit

Emylif ist bei stillenden Frauen kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3). Es ist nicht bekannt, ob Riluzol in die Muttermilch übergeht.

### Fertilität

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

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

Die Patienten sollten vor der Möglichkeit des Auftretens von Benommenheit oder Schwindel gewarnt und angehalten werden, bei Auftreten dieser Symptome auf das Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen zu verzichten.

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

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Bei Patienten, die in klinischen Studien der Phase III mit Riluzol behandelt wurden, traten als häufigste Nebenwirkungen Asthenie, Übelkeit und in Leberfunktionstests Werte außerhalb des Normbereichs auf.

##### Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmender Häufigkeit gemäß der folgenden Konvention angegeben:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), sehr selten ( $< 1/10\ 000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

	<b>Sehr häufig</b>	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>	<b>Nicht bekannt</b>
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>			Anämie	Schwere Neutropenie (siehe Abschnitt 4.4)
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>			Anaphylaktische Reaktion Angioödem	
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Orale Hypästhesie	Kopfschmerzen, Benommenheit, orale Parästhesie, Somnolenz		
<b>Herzerkrankungen</b>		Tachykardie		

<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>			Interstitielle Lungenerkrankung (siehe Abschnitt 4.4)	
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Übelkeit	Diarrhoe, Bauchschmerzen, Erbrechen	Pankreatitis	
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>				Ausschlag
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	Leberfunktionstests außerhalb des Normbereichs			Hepatitis
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Asthenie	Schmerzen		

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

##### *Leber- und Gallenerkrankungen*

Eine Erhöhung der Alanin-Amino-Transferase (ALT) trat gewöhnlich innerhalb der ersten 3 Monate nach Therapiebeginn mit Riluzol auf. Die Erhöhung war gewöhnlich vorübergehend, und die ALT- Werte fielen unter Fortführung der Therapie mit Riluzol nach 2 bis 6 Monaten unter das Doppelte des oberen Normwertes. Dieser Anstieg kann möglicherweise von Gelbsucht begleitet sein. In klinischen Studien wurde bei Patienten (n = 20) mit einer mehr als 5fachen Erhöhung der ALT, bezogen auf den oberen Normwert, die Therapie beendet, und in den meisten Fällen fielen die Spiegel auf weniger als das 2fache des oberen Normwertes innerhalb von 2 bis 4 Monaten (siehe Abschnitt 4.4).

Studienergebnisse deuten darauf hin, dass bei asiatischen Patienten häufiger Leberfunktionswerte außerhalb des Normbereichs auftreten: 3,2 % (194/5995) bei asiatischen Patienten und 1,8 % (100/5641) bei kaukasischen Patienten

##### **Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

In einzelnen Fällen wurden neurologische und psychiatrische Symptome, akute toxische Enzephalopathie mit Stupor, Koma und Methämoglobinämie beobachtet.

Im Falle einer Überdosierung ist die Therapie symptomorientiert und unterstützend.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: andere Arzneimittel mit Wirkung auf das Nervensystem, ATC-Code: N07XX02.

#### Wirkmechanismus

Die Pathogenese der amyotrophen Lateralsklerose (ALS) ist bisher nicht vollständig geklärt. Es liegen aber Hinweise vor, dass Glutamat (der wichtigste exzitatorische Neurotransmitter im ZNS) eine Rolle beim Zelluntergang in dieser Erkrankung spielt.

Riluzol wirkt vermutlich über die Hemmung der Prozesse, die durch Glutamat vermittelt werden. Der Wirkmechanismus ist unklar.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In einer Studie wurden 155 zuvor randomisierte Patienten mit 100 mg Riluzol/Tag (50 mg 2 x täglich) oder Placebo behandelt und über 12–21 Monate beobachtet. Die Überlebensrate, definiert als Patienten, die am Leben sind, nicht zur mechanischen Beatmung intubiert waren und keine Tracheotomie erhielten, war bei mit Riluzol behandelten Patienten im Vergleich zur Placebogruppe signifikant erhöht. Die mediane Überlebenszeit betrug bei mit Riluzol behandelten Patienten 17,7 Monate gegenüber 14,9 Monaten bei mit Placebo behandelten Patienten.

In einer Dosisfindungsstudie wurden 959 Patienten mit ALS randomisiert, einer der vier Behandlungsgruppen zugeordnet und über 18 Monate beobachtet: Riluzol 50, 100, 200 mg/Tag oder Placebo. Bei mit 100 mg/Tag Riluzol behandelten Patienten war die Überlebensrate im Vergleich zu Placebo signifikant erhöht. Der Effekt von 50 mg/Tag Riluzol zeigte im Vergleich zu Placebo keine statistische Signifikanz, und der Effekt von 200 mg/Tag war vergleichbar mit dem von 100 mg/Tag. Die mediane Überlebenszeit betrug 16,5 Monate bei mit 100 mg Riluzol/Tag behandelten Patienten im Vergleich zu 13,5 Monaten in der Placebogruppe.

In einer Studie zur Ermittlung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Riluzol bei Patienten in einem späten Krankheitsstadium, die im Parallelgruppen-Design durchgeführt wurde, unterschieden sich die Überlebenszeit und die motorische Funktion unter Riluzol nicht signifikant von der Placebogruppe. In dieser Studie hatten die meisten Patienten eine Vitalkapazität von weniger als 60 %.

In einer Studie zur Ermittlung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Riluzol bei japanischen Patienten, die im Placebo-kontrollierten Doppelblind-Design durchgeführt wurde, wurden 204 zuvor randomisierte Patienten mit 100 mg Riluzol/Tag (50 mg 2 x täglich) oder Placebo behandelt und über 18 Monate beobachtet. In dieser Studie wurde die Wirksamkeit anhand folgender Kriterien beurteilt: Unfähigkeit, ohne Hilfe zu gehen, Verlust der Funktionen der oberen Gliedmaßen, Tracheotomie, Notwendigkeit der mechanischen Beatmung, künstliche Ernährung oder Tod. Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Überlebenszeit ohne Tracheotomie zwischen Patienten, die mit Riluzol oder mit Placebo behandelt wurden. Allerdings war die statistische Aussagekraft des Testes dieser Studie zur Entdeckung von Unterschieden zwischen den Behandlungsgruppen gering. Die Metaanalyse, die diese Studie und jene, die weiter oben beschrieben wurden, umfasste, ergab einen weniger deutlichen Effekt auf die Überlebenszeit für Riluzol im Vergleich zu Placebo, wenn auch die Unterschiede statistisch signifikant blieben.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Riluzol wurde bei gesunden männlichen Probanden nach Einmalgabe von 25 bis 300 mg und nach Mehrfachgabe von 25 bis 100 mg 2 x täglich bestimmt. Riluzol zeigte eine lineare Dosisabhängigkeit der Plasmaspiegel, wobei das pharmakokinetische Profil dosisunabhängig war.

Bei wiederholter Gabe (Behandlung mit 50 mg Riluzol 2 x täglich über 10 Tage) kumuliert unverändertes Riluzol im Plasma bis zur 2fachen Konzentration im Vergleich zu Einzelgaben. Steady-State-Plasmaspiegel werden in weniger als 5 Tagen erreicht.

### Resorption

Riluzol wird nach oraler Gabe schnell resorbiert. Maximale Plasmaspiegel werden innerhalb von 60–90 Minuten ( $C_{\max} = 173 \pm 72$  (SD) ng/ml) erreicht. Von der applizierten Dosis werden ca. 90 % resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit von Riluzol beträgt  $60 \pm 18$  %.

Eine sehr fettreiche Nahrung verzögert die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Resorption von Riluzol und führt zu einer verringerten Bioverfügbarkeit (Reduktion von  $C_{\max}$  um 44 % und AUC um 17 %).

In einer Bioäquivalenzstudie war die Gesamtexposition bei Gabe von Riluzol 50 mg Tabletten und von Riluzol 50 mg Schmelzfilm äquivalent ( $C_{\max}$ -Quotient: 117,05 %; 90 %-KI: 110,43–124,06 %; AUC<sub>0-t</sub>-Quotient: 111,82; 90 %-KI: 108,25–115,50; AUC<sub>0-inf</sub>-Quotient: 111,83; 90 %-KI: 108,19–115,59).

### Verteilung

Riluzol wird in hohem Maße im Körper verteilt und passiert die Blut-Hirn-Schranke. Das mittlere Verteilungsvolumen von Riluzol beträgt  $245 \pm 69$  l (3,4 l/kg KG). Riluzol wird zu etwa 97 % an Protein gebunden. Riluzol bindet hauptsächlich an Serumalbumin und Lipoproteine.

### Biotransformation

Unverändertes Riluzol ist die Hauptkomponente im Plasma. Riluzol wird durch Cytochrom P450 metabolisiert und anschließend glukuronidiert. *In-vitro*-Studien mit menschlichen Leberpräparaten haben gezeigt, dass das Cytochrom P450 1A2 das wichtigste am Riluzol-Metabolismus beteiligte Isoenzym darstellt. Im Urin wurden drei Phenol-Metaboliten, ein Ureido-Metabolit und unverändertes Riluzol identifiziert.

Der primäre Metabolisierungsweg von Riluzol ist die Oxidation durch Cytochrom P450 1A2 zu N-Hydroxy-Riluzol (RPR112512), dem aktiven Hauptmetaboliten von Riluzol. Dieser Metabolit wird rasch zu O- und N-Glukuroniden konjugiert.

### Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 9–15 Stunden. Riluzol wird hauptsächlich im Urin ausgeschieden.

Die Urin-Gesamtausscheidung beträgt etwa 90 % der Dosis. Glukuronide machen mehr als 85 % der Metaboliten im Urin aus. Nur 2 % der Riluzol-Dosis wurden im Urin unverändert wiedergefunden.

## Besondere Patientengruppen

### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Zwischen Patienten mit mäßiger oder schwerer chronischer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance zwischen 10 und 50 ml·min<sup>-1</sup>) und gesunden Freiwilligen gibt es keinen signifikanten Unterschied in den pharmakokinetischen Parametern nach Einmalgabe von 50 mg Riluzol.

### *Ältere Patienten*

In älteren Patienten (> 70 Jahre) werden die pharmakokinetischen Parameter von Riluzol durch Mehrfachgabe (Behandlung mit 50 mg Riluzol 2 x täglich über 4 1/2 Tage) nicht beeinflusst.

### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Die AUC von Riluzol steigt nach Einmalgabe von 50 mg ungefähr um das 1,7fache bei Patienten mit geringer chronischer Leberinsuffizienz und ungefähr um das 3fache bei Patienten mit mäßiger chronischer Leberinsuffizienz.

### *Rasse*

Zur Bestimmung der Pharmakokinetik von Riluzol und seines Metaboliten N-Hydroxy-Riluzol wurde eine klinische Studie durchgeführt mit einer 2 x täglichen Gabe über 8 Tage an 16 gesunde japanische und 16 kaukasische männliche Erwachsene. In der japanischen Gruppe wurde eine geringere Konzentration an Riluzol (C<sub>max</sub> 0,85 [90 % CI 0,68–1,08] und AUC inf. 0,88 [90 % CI 0,69–1,13] und eine ähnliche Konzentration des Metaboliten gezeigt. 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*- und *In-vivo*-Standardtests zeigten intensive Untersuchungen kein genotoxisches Potenzial des Metaboliten. Auf Basis dieser Daten und unter Berücksichtigung der negativen Untersuchungen zur Kanzerogenität von Riluzol an Ratten und Mäusen wird der genotoxische Effekt dieses Metaboliten für 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 trächtigen Ratten gelangte <sup>14</sup>C-Riluzol über die Plazenta in die Föten. Bei 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.

Bei laktierenden Ratten wurde <sup>14</sup>C-Riluzol in der Milch nachgewiesen.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Schmelzfilm:

Polacrilin

Macrogol 900 000 (enthält Spuren von Butylhydroxytoluol (Ph.Eur.) (E 321))

Pullulan

Hypromellose

Xanthangummi

Sucralose

Xylitol

Fructose (Ph.Eur.)

Glycerol (E 422)

Glycerolmonooleat

Honig-Aroma

Juicy-Zitronen-Aroma

Gelborange S (E 110)

Weißer Tinte:

Titandioxid (E 171)

Propylenglycol (E 1520)

Hypromellose (E 464)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

#### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30°C lagern.

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Beutel aus Polyester-//Folienlaminat (PET/LDPE/Al/LDPE)-Folie mit je einem Schmelzfilm.

Packungen mit 14, 28, 56, 112 oder 140 Beuteln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

ZAMBON S.p.A  
Via Lillo del Duca 10  
20091 Bresso (Milano)  
Italien

### **8. ZULASSUNGSNUMMER**

7007206.00.00

### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG**

(siehe Unterschrift)



## **10. STAND DER INFORMATION**

Oktober 2022

## **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig