

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

RILUTEK 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg rilutsolia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

Tabletit ovat kapselinmuotoisia, valkoisia ja niihin on kaiverrettu ”RPR 202” toiselle puolelle.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

RILUTEK on indikoitu potilaille, joilla on amyotrofinen lateraaliskleroosi (ALS), pidentämään elinaikaa tai aikaa ennen mekaanista ventilaatiota.

Kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet RILUTEKIn pidentävän ALS-potilaiden elinaikaa (ks. kohta 5.1). Elinaika määriteltiin siten, että potilas oli elossa ilman intubointia ja mekaanista ventilaatiota ja ilman trakeotomiaa.

Ei ole todisteita siitä, että RILUTEKilla olisi terapeuttista vaikutusta motoriikkaan, keuhkofunktioon, faskikulaatioihin, lihasvoimaan ja motorisiin oireisiin. RILUTEKilla ei ole osoitettu olevan vaikutusta loppuvaiheen ALS:iin.

RILUTEKIn turvallisuutta ja tehoa on tutkittu ainoastaan ALS:ssa. Näin ollen sitä ei tulisi käyttää potilaille, joilla on muita motorisen neuronin sairauksien muotoja.

4.2 Annostus ja antotapa

RILUTEK-hoito tulisi aloittaa ainoastaan erikoislääkäreiden toimesta, joilla on kokemusta motorisen neuronin sairauksien hoidosta.

Annostus

Suosittelun vuorokausiannos aikuisille tai iäkkäille potilaille on 100 mg (50 mg 12 tunnin välein). Suurempien vuorokausiannosten ei voida olettaa merkittävästi lisäävän saatavaa hyötyä.

Erityispotilasryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

RILUTEKia ei suositella potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta, koska tutkimuksia toistuvilla annoksilla ei ole tehty tällä potilasryhmällä (ks. kohta 4.4).

Iäkkäät potilaat

Farmakokineettisten tietojen perusteella ei RILUTEKIn käytölle tässä potilasryhmässä ole erityisohjeita.

Maksan vajaatoiminta

Ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2

Pediatriset potilaat

RILUTEKIn käyttöä pediatrialle potilaille ei suositella, koska tiedot rilutsolin turvallisuudesta ja tehosta lapsilla tai nuorilla esiintyvissä neurodegeneratiivisissa sairauksissa puuttuvat.

Antotapa

Suun kautta

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Maksasairaus tai aloitusvaiheen transaminaasiarvot 3 kertaa korkeammat kuin viitearvojen ylärajat.

Raskaana olevat ja imettävät potilaat.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Maksan vajaatoiminta

Rilutsolia tulee määrätä varoen potilaille, joilla on ollut maksan vajaatoimintaa, tai potilaille, joilla on lievästi kohonneet seerumin transaminaasi- (ALAT; ASAT; kolminkertaiset arvot viitearvojen ylärajoihin verrattuna) bilirubiini- ja/tai gamma-glutamyyli-transferaasiarvot. Useiden maksafunktio-testien (etenkin bilirubiiniarvon) nousu on rilutsolin käytön este (ks. kohta 4.8).

Hepatiitin riskin vuoksi tulee seerumin transaminaasiarvot, mukaan lukien ALAT, määrittää ennen rilutsolihoitoa aloittamista ja sen aikana. ALAT tulee määrittää kerran kuukaudessa 3 ensimmäisen kuukauden aikana, sitten 3 kuukauden välein ensimmäisen vuoden loppuun ja sen jälkeen aika ajoin. ALAT-arvoja tulee seurata tiheämmin potilailta, joiden ALAT-arvot nousevat.

Rilutsolin käyttö tulee keskeyttää, jos ALAT-arvo nousee 5-kertaiseksi viitearvojen ylärajaan nähden. Annoksen laskemisesta tai hoidon uudelleen aloittamisesta ei ole kokemusta potilaista, joiden ALAT on noussut 5-kertaiseksi viitearvojen ylärajaan nähden. Rilutsolin antamista uudelleen potilaille ei tässä tilanteessa voida suositella.

Neutropenia

Potilaita on kehoitettava ilmoittamaan kaikista kuumetaudeista lääkärilleen. Saatuaan ilmoitukset kuumetaudista lääkärin on heti tutkittava valkosolut ja neutropenian ilmetessä keskeytettävä rilutsolihoito (ks. kohta 4.8).

Interstitiaalinen keuhkosairaus

Tapauksia interstitiaalisesta keuhkosairaudesta on raportoitu esiintyneen potilailla, joita on hoidettu rilutsolilla. Osa tapauksista on ollut vaikeita (ks. kohta 4.8). Jos kehittyy hengitystieoireita, kuten kuivaa yskää ja/tai hengenahdistusta, on otettava keuhkojen röntgenkuva. Rilutsolin käyttö on keskeytettävä heti, jos löydökset viittaavat interstitiaaliin keuhkosairauteen (esim. molemminpuolinen diffuusi keuhkosamentuma). Suurimmassa osassa raportoiduista tapauksista oireet hävisivät lääkkeen keskeyttämisen ja oireenmukaisen hoidon jälkeen.

Munuaisten vajaatoiminta

Tutkimuksia toistetuilla annoksilla ei ole tehty munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.2).

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti, eli sen voidaan sanoa olevan natriumiton.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kliinisiä tutkimuksia, joissa arvioitaisiin rilutsolin yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa, ei ole tehty.

In vitro -tutkimukset ihmisen maksan mikrosomipreparaateilla viittaavat siihen, että CYP1A2 on rilutsolin alkuoksidaatioon osallistuva tärkein isoentsyymi. CYP1A2:n estäjät (esim. kofeiini, diklofenaakki, diatsepaami, nikergoliini, klomipramiini, imipramiini, fluvoksamiini, fenasetiini, teofylliini, amitriptyliini ja kinolonit) voivat vähentää rilutsolin eliminaationopeutta, kun taas CYP1A2:n induktorit (esim. tupakansavu, hiiligrillissä valmistettu ruoka, rifampisiini ja omepratsoli) voivat lisätä rilutsolin eliminaationopeutta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

RILUTEK on vasta-aiheinen raskauden aikana (ks. kohdat 4.3 ja 5.3).

Raskauden aikaiset kliiniset kokemukset rilutsolin käytöstä puuttuvat.

Imetys

RILUTEK on vasta-aiheinen imetyksen aikana (ks. kohdat 4.3 ja 5.3). Ei tiedetä, erittyykö rilutsolia ihmisen maitoon.

Hedelmällisyys

Rotilla tehdyissä fertiliteettitutkimuksissa havaittiin lievä lisääntymistoimintaa ja fertiliteettiä heikentävä vaikutus annoksilla 15 mg/kg päivässä (joka on suurempi kuin terapeuttinen annos). Luultavasti tämä johtuu sedaatiosta ja letargiasta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Potilaita tulisi varoittaa mahdollisesti esiintyvistä huimauksesta tai kiertohuimauksesta ja neuvoa olemaan ajamatta tai käyttämättä koneita, mikäli näitä oireita esiintyy.

Tutkimuksia valmisteiden vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Faasin III kliinisissä tutkimuksissa, joissa ALS-potilaita hoidettiin rilutsolilla, yleisimmin raportoidut haittavaikutukset olivat astenia, pahoinvointi ja poikkeavat maksan toimintakokeiden tulokset.

Haittavaikutustaulukko

Alla luetellut haittavaikutukset on luokiteltu yleisyyden mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos			Anemia	Vaikea neutropenia (ks. kohta 4.4)
Immuunijärjestelmä			Anafylaktoidinen reaktio, angioedeema	
Hermosto		Päänsärky, heitehuimaus, suun tunnottomuus ja uneliaisuus		
Sydän		Takykardia		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Interstitiaalinen keuhkosairaus (ks. kohta 4.4)	
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi	Ripuli, vatsakipu, oksentelu	Pankreatiitti	
Iho ja ihonalainen kudos				ihottuma
Maksa ja sappi	Poikkeavat maksan toimintakokeiden tulokset			Hepatiitti
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia	Kipu		

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Maksa ja sappi

Kohonneet alaniiniaminotransferaasiarvot ilmaantuivat yleensä 3 kuukauden kuluessa rilutsolihoidon aloittamisesta; ne olivat yleensä ohimeneviä ja arvot korjaantuivat alle kaksinkertaisiksi viitearvojen ylärajaan nähden 2–6 kuukauden kuluttua hoitoa jatkettaessa. Arvojen kohoamiseen saattoi liittyä keltaisuutta. Kliinisiin tutkimuksiin osallistuneiden potilaiden (n=20), joiden ALAT-arvo nousi 5-kertaiseksi viitearvojen ylärajaan nähden, hoito keskeytettiin, ja arvot korjaantuivat useimmissa tapauksissa alle kaksinkertaisiksi viitearvojen ylärajaan nähden 2–4 kuukauden kuluessa (ks. kohta 4.4).

Tutkimustulokset viittaavat siihen, että aasialaiset potilaat voivat olla herkempiä poikkeavuuksille maksan toimintakokeissa – 3,2 % (194/5995) aasialaisista ja 1,8 % (100/5641) kaukaasialaisista potilaista.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yksittäistapauksissa on todettu neurologisia ja psyykkisiä oireita, akuuttia toksista enkefalopatiaa, johon liittyy horros/jäykkyys, koomaa ja methemoglobinemiaa.

Yliannostuksen sattuessa hoito on oireiden mukaista ja elintoimintoja tukevaa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut hermostoon vaikuttavat lääkeaineet, ATC-koodi: N07XX02.

Vaikutusmekanismi

Vaikkei ALS:n patogeneesi ole täysin selvillä, on epäilty, että glutamaatilla (keskushermoston primaarinen eksitatorinen välittäjäaine) on osuutta solun kuolemaan tässä sairaudessa.

Rilutsolin oletetaan vaikuttavan glutamaattiprosessien estoon. Vaikutusmekanismi on epäselvä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Tutkimuksessa 155 potilasta satunnaistettiin saamaan rilutsolia 100 mg/päivä (50 mg kahdesti päivässä) tai plaseboa ja potilaita seurattiin 12–21 kuukauden ajan. Elin aika, kuten se on määritetty kohdan 4.1 toisessa kappaleessa, piteni merkittävästi potilailla, jotka saivat rilutsolia verrattuna plaseboa saaneisiin potilaisiin. Keskimääräinen elin aika oli 17,7 kuukautta rilutsoliryhmässä ja 14,9 kuukautta plaseboryhmässä.

Annos-vastetutkimuksessa 959 ALS-potilasta satunnaistettiin yhteen neljästä hoitoryhmästä: rilutsoli 50, 100 tai 200 mg/päivä tai plasebo. Potilaita seurattiin 18 kuukauden ajan. Potilailla, jotka saivat rilutsolia 100 mg/päivä, elin aika oli merkittävästi pidempi verrattuna plaseboa saaneisiin potilaisiin. Vaikutus rilutsolia 50 mg päivässä saaneessa ryhmässä ei ollut tilastollisesti merkitsevä verrattuna plaseboon ja vaikutus 200 mg:n ryhmässä oli lähes sama kuin ryhmässä, joka sai 100 mg päivässä. Keskimääräinen elin aika oli liki 16,5 kuukautta rilutsoliryhmässä annoksella 100 mg/päivä ja 13,5 kuukautta plaseboryhmässä.

Rinnakkaisryhmillä tehdyssä tutkimuksessa, jossa tutkittiin rilutsolin tehoa ja turvallisuutta taudin myöhäisvaiheessa, elin aika ja motorinen toiminta rilutsoliryhmässä ei eronnut merkittävästi plaseboryhmästä. Tässä tutkimuksessa suurimmalla osalla potilaista oli vitaalikapasiteetin suhteellinen osuus pienempi kuin 60 %.

Plasebokontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa, jossa selvitettiin rilutsolin tehoa ja turvallisuutta japanilaispotilailla, 204 potilasta satunnaistettiin saamaan joko rilutsolia 100 mg/vrk (50 mg x 2) tai plaseboa ja heitä seurattiin 18 kuukauden ajan. Tässä tutkimuksessa tehoa arvioitiin seuraavien seikkojen perusteella: kyvyttömyys kävellä yksin, yläraajan toimimattomuus, trakeostomia, hengityslaitteen tarve, ravinto mahaletkun kautta tai kuolema. Ilman trakeostomia eläneet rilutsolia saavat potilaat eivät eronneet merkittävästi plaseboryhmän potilaista. Tämän tutkimuksen erotusvoima hoitoryhmien välillä oli kuitenkin vähäinen. Meta-analysissä käsiteltiin tämän ja edellä kuvattujen tutkimusten potilaat, ja siinä todettiin vähemmän silmiinpistävä vaikutus rilutsoliryhmän elossaoloaikaan plaseboon nähden, vaikka ero olikin edelleen tilastollisesti merkitsevä.

5.2 Farmakokinetiikka

Rilutsolin farmakokinetiikkaa on tutkittu terveillä vapaaehtoisilla miehillä oraalisen kerta-annoksen (25–300 mg) ja toistetun oraalisen annoksen (25–100 mg 2 kertaa vuorokaudessa) jälkeen. Plasman lääkeainepitoisuudet nousevat lineaarisesti annoksen myötä ja farmakokineettinen profiili on annoksesta riippumaton.

Toistetussa annossa (10 päivän hoito 50 mg rilutsolia x 2), muuttumatonta rilutsolia kertyy plasmaan noin kaksinkertaisesti ja vakaa tila saavutetaan alle viidessä päivässä.

Imeytyminen

Rilutsoli imeytyy nopeasti oraalisen annon jälkeen ja enimmäispitoisuudet plasmassa saavutetaan 60–90 minuutin kuluessa ($C_{\max} = 173 \pm 72$ (SD) ng/ml). Noin 90 % annoksesta imeytyy ja absoluuttinen hyötyosuus on 60 ± 18 %.

Imeytymisnopeus ja imeytyvä määrä pienenevät, kun rilutsoli otetaan runsasrasvaisten aterioiden yhteydessä (C_{\max} laskee 44 %, AUC laskee 17 %).

Jakautuminen

Rilutsoli jakautuu laajalti kaikkialle elimistöön ja sen on todettu läpäisevän veriaivoesteen. Rilutsolin jakautumistilavuus on noin 245 ± 69 l (3,4 l/kg). Rilutsoli on noin 97 %:sti proteiiniin sitoutuneena ja se sitoutuu pääasiassa seerumin albumiiniin ja lipoproteiineihin.

Biotransformaatio

Rilutsoli on plasmassa enimmäkseen muuttumattomana ja se metaboloituu pääasiassa sytokromi P450-entsyymien ja sitä seuraavan glukuronidoitumisen kautta. *In vitro* -tutkimuksissa on ihmisen maksapreparaatteja käyttäen osoitettu, että sytokromi P450 1A2 on pääasiallinen isoentsyymi, joka osallistuu rilutsolin metaboliaan. Virtsasta todetut metaboliitit ovat kolme fenolijohdosta, yksi ureidojohdos ja muuttumaton rilutsoli.

Rilutsolin pääasiallinen metaboliareitti on sytokromin P450 1A2 katalysoima alkuvaiheen oksidaatio. Tuotteena syntyy N-hydroksi-rilutsolia (RPR112512), joka on rilutsolin aktiivinen päämetaboliitti. Glukuronidi konjugoidaan nopeasti tähän metaboliittiin, jolloin muodostuu joko O- tai N-glukuronidia.

Eliminaatio

Eliminaation puoliintumisaika on 9–15 tuntia. Rilutsoli eliminoituu pääasiassa virtsaan. Kaikkiaan virtsaan erittyy noin 90 % annoksesta. Glukuronidien osuus on yli 85 % virtsan metaboliiteista. Ainoastaan 2 % rilutsolin annoksesta on löydetty virtsasta muuttumattomana.

Erityispopulaatioryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Farmakokineettisissä parametreissa ei ole merkittävää eroa kohtalaisesta tai vaikeasta kroonisesta munuaisten vajaatoiminnasta (kreatiniinipuhdistuma 10–50 ml/min) kärsivien potilaiden ja terveiden vapaaehtoisten välillä annettaessa 50 mg rilutsolia oraalisenä kerta-annoksena.

Iäkkäät potilaat

Rilutsolin farmakokineettiset parametrit iäkkäillä potilailla (> 70 vuotta) eivät muutu annettaessa sitä toistetusti annoksina 50 mg kaksi kertaa päivässä 4,5 päivän ajan.

Maksan vajaatoiminta

Rilutsolin pitoisuuspinta-ala (AUC) 50 mg:n oraalisen kerta-annon jälkeen kasvoi 1,7-kertaiseksi, kun potilailla oli lievä krooninen maksan vajaatoiminta, ja 3-kertaiseksi, kun potilailla oli kohtalainen krooninen maksan vajaatoiminta.

Rotu

Rilutsolin ja sen metaboliitin, N-hydroksirilutsolin, farmakokinetiikkaa arvioitiin kliinisessä tutkimuksessa, jossa rilutsolia annettiin suun kautta kahdesti vuorokaudessa 8 päivän ajan 16 japanilaiselle ja 16 kaukaasialaiselle terveelle, aikuiselle miehelle. Tutkimuksessa kävi ilmi japanilaisryhmän vähäisempi altistuminen rilutsolille (C_{\max} 0,85 [90 % CI 0,68–1,08] ja AUC_{inf} 0,88 [90 % CI 0,69–1,13] ja samankaltainen altistuminen metaboliitille. Näiden tulosten kliinistä merkitystä ei tiedetä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rilutsoli ei ole osoittautunut karsinogeeniseksi rotilla eikä hiirillä.

Rilutsolilla tehdyt tavanomaiset genotoksisuustestit olivat negatiivisia. Rilutsolin aktiivisella päämetaboliitilla tehtyjen testien tulokset olivat kahdessa *in vitro* -testissä positiivisia. Intensiivisessä testaamisessa käyttäen seitsemää muuta tavanomaista *in vitro* tai *in vivo* -tutkimusta ei saatu viitteitä metaboliitin genotoksisuudesta. Metaboliitin genotoksista vaikutusta ei pidetä ihmisille merkittävänä tämän aineiston perusteella ottaen huomioon rilutsolilla saadut negatiiviset karsinogeenisuustulokset hiirillä ja rotilla.

Punasoluarvojen alenemista ja/tai maksa-arvojen muutoksia todettiin epäjohdonmukaisesti subakuuteissa ja kroonisissa toksisuuskokeissa rotalla ja apinalla. Hemolyyttistä anemiaa todettiin koirilla.

Yhdessä toksisuustutkimuksessa keltarauhasen puuttumista todettiin useammin hoidettujen kuin verrokkirottien munasarjoissa. Kyseessä on yksittäinen havainto eikä sitä todettu missään muussa tutkimuksessa eikä muilla lajeilla.

Kaikki tulokset havaittiin annoksilla, jotka olivat 2–10 kertaa korkeammat kuin ihmisillä annoksella 100 mg/päivä.

Raskaana olevalla rotalla ¹⁴C-rilutsolin on todettu kulkeutuvan istukan läpi sikiöön. Rotilla rilutsoli vähensi raskaaksi tulemisen mahdollisuutta ja implantaatioiden määrää annostasolla, joka oli vähintään kaksinkertainen kliinisessä hoidossa ihmisille annettuun systeemiseen annokseen nähden. Eläinten lisääntymistutkimuksissa ei ole havaittu epämuodostumia.

¹⁴C-rilutsolia on todettu imettävien rottien maidossa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ydin:

Vedetön kaksiemäksinen kalsiumfosfaatti

Mikrokiteinen selluloosa

Vedetön kolloidinen piidioksidi

Magnesiumstearaatti

Kroskarmelloosinatrium

Päällyste:

Hypromelloosi

Makrogoli 6000

Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Tabletit on pakattu läpinäkymättömiin PVC/alumiini-läpipainopakkauksiin. Jokainen pakkaus sisältää 56 tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sanofi Mature IP
54 rue La Boétie
75008 Paris
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/96/010/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

myyntiluvan myöntämispäivä 10. kesäkuuta 1996
viimeisin uudistamispäivä 10. kesäkuuta 2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Opella Healthcare International SAS
56, Route de Choisy
60200 Compiègne
Ranska

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. Liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Ei sovelleta.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

RILUTEK 50 mg kalvopäällysteiset tabletit
rilutsoli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg rilutsolia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

56 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Sanofi Mature IP
54 rue La Boétie
75008 Paris
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/96/010/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

RILUTEK

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

PVC/ALUMIINI LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rilutek 50 mg kalvopäällysteiset tabletit
rilutsoli

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Sanofi Mature IP

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

RILUTEK 50 mg kalvopäällysteiset tabletit Rilutsoli

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärisi tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä RILUTEK on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat RILUTEKia
3. Miten RILUTEKia otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. RILUTEKin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä RILUTEK on ja mihin sitä käytetään

Mitä RILUTEK on

RILUTEKin vaikuttava aine on rilutsoli, joka vaikuttaa hermostoon.

Mihin RILUTEKia käytetään

RILUTEKia käytetään potilaille, joilla on amyotrofinen lateraaliskleroosi (ALS).

ALS on motorisen neuronin sairaus, jossa lihaksiin käskyjä lähettävien hermosolujen vaurioituminen aiheuttaa heikkoutta, lihasten surkastumista ja halvaantumista.

Motorisen neuronin sairauksessa hermosolujen tuhoutuminen voi johtua liiallisesta glutamaatin (kemiallisen välittäjäaineen) määrästä aivoissa ja selkäytimessä. RILUTEK estää glutamaatin vapautumisen ja tämä voi auttaa estämään hermosolujen vaurioitumista.

Keskustele lääkärisi kanssa saadaksesi lisätietoa ALS:ista ja siitä, miksi lääke on määrätty sinulle.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat RILUTEKia

Älä ota RILUTEKia

- jos olet **allerginen** rilutsolille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6),
- jos sinulla on **maksasairaus** tai joidenkin maksaentsyymien (transaminaasien) kohonneita veriarvoja,
- jos olet **raskaana tai imetät**.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat RILUTEKia,

- jos sinulla on **maksavaivoja**: ihon tai silmän valkuaisten keltaisuutta (keltatauti), kutinaa koko vartalolla, pahoinvointia, oksentelua

- jos **munuaisesi** eivät toimi kunnolla
- jos sinulla on **kuumetta**: se voi johtua vähäisestä valkosolujen määrästä, joka voi lisätä tulehdusriskiä.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua, tai jos olet epävarma, kerro asiasta lääkärillesi. Hän päättää, miten toimia.

Lapset ja nuoret

Jos olet alle 18-vuotias, RILUTEKIn käyttöä ei suositella, sillä lääkkeen käytöstä tässä potilasryhmässä ei ole saatavilla tietoja.

Muut lääkevalmisteet ja RILUTEK

Kerro lääkärille, jos parhailtaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai imetät, RILUTEKia EI SAA käyttää.

Jos epäilet olevasi raskaana tai aiot imettää, kysy lääkäriltäsi neuvoa ennen RILUTEKIn käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Voit ajaa tai käyttää mitä tahansa työvälineitä tai koneita, ellei sinua huimaa tai heikota tämän lääkkeen ottamisen jälkeen.

RILUTEK sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti, eli sen voidaan sanoa olevan natriumiton.

3. Miten RILUTEKia otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suosittelut annos on yksi tabletti kahdesti päivässä.

Tabletit otetaan suun kautta 12 tunnin välein samaan aikaan joka päivä (esim. aamulla ja illalla).

Jos otat enemmän RILUTEKia kuin sinun pitäisi

Jos otat liian monta tablettia, ota välittömästi yhteys lääkäriisi, lähimmän sairaalan ensiapuun tai Myrkytystietokeskukseen.

Jos unohdat ottaa RILUTEKia

Jos unohdat ottaa tabletin, jätä se kokonaan ottamatta ja ota seuraava tabletti normaalina ottoajankohtana.

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi tabletin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

TÄRKEÄÄ

Kerro välittömästi lääkärillesi

- jos sinulle ilmaantuu **kuumetta** (lämmönnousua), sillä RILUTEK voi aiheuttaa valkosolujen

määrän vähenemistä. Lääkärisi voi ottaa verikokeita tarkistaakseen valkosolujen määrän, sillä valkosolut ovat tärkeitä tulehdusten vastustamisessa.

- jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista oireista: ihosi tai silmän valkuaistesi keltaisuutta (keltatauti), kutinaa koko vartalolla, pahoinvointia, oksentelua, sillä nämä voivat olla **maksasairauden** (hepatiitin) oireita. Lääkärisi voi ottaa verikokeita säännöllisesti RILUTEK-hoidon aikana varmistaakseen, ettei maksasairautta ilmene.
- jos sinulle ilmaantuu yskää tai hengitysvaikeuksia, sillä nämä voivat olla oireita keuhkosairaudesta (interstitiaalinen keuhkosairaus).

Muita haittavaikutuksia

Hyvin yleisiä RILUTEKIn aiheuttamia **haittavaikutuksia** (voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä) ovat:

- väsymys
- pahoinvointi
- tiettyjen maksaentsyymien (transaminaasien) kohonneet veriarvot.

Yleisiä RILUTEKIn aiheuttamia **haittavaikutuksia** (voi esiintyä alle 1 käyttäjällä 10:stä) ovat:

- huimaus
- uneliaisuus
- päänsärky
- suun tunnottomuus tai kihelmöinti
- sydämen lyöntitiheyden kasvu
- vatsakipu
- oksentelu
- ripuli
- kipu

Melko harvinaisia RILUTEKIn aiheuttamia **haittavaikutuksia** (voi esiintyä alle 1 käyttäjällä 100:sta) ovat:

- anemia
- allergiset reaktiot
- haimatulehdus (pankreatiitti).

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- ihottuma

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. RILUTEKIn säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja läpipainolevyssä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Rilutek sisältää

- Vaikuttava aine on rilutsoli.
- Muut aineet ovat:

Ydin: vedetön kaksiemäksinen kalsiumfosfaatti, mikrokiteinen selluloosa, vedetön kolloidinen piidioksidi, magnesiumstearaatti, kroscarmelloosinatrium;

Päällyste: hypromelloosi, makrogoli 6000, titaanidioksidi (E171).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Tabletit ovat kalvopäällysteisiä, kapselin muotoisia ja valkoisia. Jokainen tabletti sisältää 50 mg rilutsolia. Jokaisessa tablettissa on toisella puolella merkintä "RPR 202". RILUTEK on saatavilla 56 tabletin pakkauksena suun kautta otettavaksi.

Myyntiluvan haltija

Sanofi Mature IP
54 rue La Boétie
75008 Paris
Ranska

Valmistaja

Opella Healthcare International SAS
56, Route de Choisy
60200 Compiègne
Ranska

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.l
Tel: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)180 2 222010

Nederland

Genzyme Europe B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

France

sanofi-aventis France
Tél : 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {kuukausi VVVV}

LIITE IV

**TIETEELLISET PÄATELMÄT JA PERUSTEET
MYYNTELUVAN EHTOJEN MUUTTAMISELLE**

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt rilutsolia koskevista määräajoin julkaistavista turvallisuusraporteista (PSUR) lääkevalmistekomitean (CHMP) päätelmät ovat seuraavat:

Ottaen huomioon spontaaneista raporteista saatavilla olevat ihottumaa koskevat tiedot, mukaan lukien joissakin tapauksissa läheinen ajallinen yhteys, oireiden häviäminen hoidon lopettamisen jälkeen ja/tai uusiutuminen hoidon jatkamisen jälkeen, PRAC katsoi, että syy-seurasuhde rilutsolin ja ihottuman välillä on vähintäänkin kohtuullinen, ja rilutsolia sisältävien valmisteiden valmistetietoja on muutettava vastaavasti.

Lääkevalmistekomitea (CHMP) on yhtä mieltä PRAC:n tekemistä päätelmistä.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Rilutsolia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että rilutsolia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty haittatasapaino on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla. Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan muuttamista.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan/myyntilupien muuttamista.