

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Riluzole Zentiva 50 mg filmovertrukne tabletter.

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

En filmovertrukken tablet indeholder 50 mg riluzol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukken tablet.

Tabletten er kapselformet, hvid og mærket "RPR 202" på den ene side.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

Riluzole Zentiva anvendes for at forlænge livet eller tiden indtil mekanisk ventilation hos patienter med amyotrofisk lateral sclerose (ALS).

Kliniske undersøgelser har vist, at Riluzole Zentiva forlænger overlevelsen for patienter med ALS (se pkt. 5.1). Overlevelse er defineret som patienter, der var i live uden at være intuberet for mekanisk ventilation og uden trakeostomi.

Der er intet bevis for, at Riluzole Zentiva udviser terapeutisk effekt på den motoriske funktion, på lungefunktion, facikulationer, muskelstyrke og motoriske symptomer. Riluzole Zentiva er ikke vist at være effektiv i behandlingen af de sene stadier af ALS.

Sikkerhed og effekt af Riluzole Zentiva ved andre motor-neuronsygdomme end ALS er ikke undersøgt. Derfor bør Riluzole Zentiva ikke bruges til patienter med andre former af motor-neuronsygdomme.

### **4.2 Dosering og administration**

Behandling med Riluzole Zentiva bør kun iværksættes af speciallæger med erfaring i behandling af motor-neuronsygdomme.

#### Dosering

Anbefalet daglig dosis for voksne og ældre er 100 mg (50 mg hver 12. time).

Der kan ikke forventes nogen signifikant bedre effekt af en højere daglig dosering.

#### Særlige patientgrupper

##### *Nedsat nyrefunktion*

Riluzole Zentiva kan ikke anbefales til patienter med nedsat nyrefunktion, da der ikke er foretaget undersøgelser med gentagne doseringer hos denne patientgruppe (se pkt. 4.4).

##### *Ældre*

Med udgangspunkt i de farmakokinetiske undersøgelser, er der ingen særlige anvisninger for brug af Riluzole Zentiva i denne patientgruppe.

##### *Nedsat leverfunktion*

Se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2.

### *Pædiatrisk population*

Riluzole Zentiva anbefales ikke til pædiatriske patienter, pga. manglende data vedrørende riluzols sikkerhed og virkning ved neurodegenerative sygdomme hos børn og unge.

### Administration

Oral anvendelse

## **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Lever sygdom eller *baseline*-værdier af aminotransferaser på mere end 3 gange øvre normalgrænse.

Patienter, som er gravide eller ammer.

## **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

### Nedsat leverfunktion

Riluzol bør gives med forsigtighed til patienter med anamnestisk patologisk leverfunktion eller til patienter med let forhøjede værdier af serum-aminotransferaser (ALAT, ASAT op til 3 gange de øvre normalværdier) bilirubin og/eller gamma-glutamyl transferase (GGT) niveauer. Forhøjede *baseline*-værdier af adskillige leverfunktionsprøver (især forhøjet bilirubin) bør udelukke brugen af riluzol (se pkt. 4.8).

På grund af risikoen for hepatitis skal serum-aminotransferaser, inklusive ALAT, måles før og under behandling med riluzol. I de første 3 måneder bør ALAT måles hver måned, resten af det første år hver 3. måned, og derefter periodevis. ALAT bør undersøges oftere hos patienter, som viser ALAT stigning under behandling.

Riluzolbehandling bør afbrydes, hvis ALAT værdierne stiger til 5 gange øvre normalværdi. Der er ingen erfaring med dosisreduktion eller re-eksposition hos patienter, som har udviklet ALAT stigning til 5 gange normalværdien. Fornyet indgift af riluzol til patienter i denne situation kan ikke anbefales.

### Neutropeni

Patienterne bør indskræpkes, at enhver febril sygdom skal rapporteres til deres læge. Tilfælde af febril sygdom bør tilskynde lægen at kontrollere leukocytallet og at afbryde riluzolbehandling i tilfælde af neutropeni (se pkt. 4.8).

### Interstitiel lungesygdom

Der har været rapporteret om tilfælde af interstitiel lungesygdom hos patienter i behandling med riluzol, hvoraf nogle var alvorlige (se afsnit 4.8). Hvis der opstår respiratoriske symptomer som tør hoste og/eller dyspnø, bør der tages et røntgenbillede af brystkassen, og ved tegn på eventuelle interstitielle lungesygdomme (f.eks. bilaterale diffuse lungeinfiltrater) bør behandling med riluzol seponeres øjeblikkeligt. I de fleste af de rapporterede tilfælde forsvandt symptomerne efter seponering af lægemidlet og ved behandling af symptomerne.

### Nedsat nyrefunktion

Der er ikke udført undersøgelser med gentagne doseringer hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ingen kliniske studier, der har vurderet interaktion mellem riluzol og andre lægemidler.

*In vitro* studier med anvendelse af human lever mikrosomale præparationer antyder, at CYP1A2 er det principielle isoenzym involveret i den initiale oxidative metabolisme af riluzol. Hæmmere af CYP1A2 (f.eks. koffein, diclofac, diazepam, nicergolin, clomepramin, imipramin, fluvoxamin, phenacetin,

theophyllin, amitriptylin, og quinoloner) kan potentielt nedsætte riluzols eliminations-hastighed, hvorimod stoffer, der fremmer CYP1A2 (f.eks. cigaretrykning, grillmad, rifampicin og omeprazol) kan øge eliminationshastigheden af riluzol.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

##### Graviditet

Riluzole Zentiva er kontraindiceret under graviditeten (se pkt. 4.3 og 5.3).

Klinisk erfaring med riluzol mangler hos gravide.

##### Amning

Riluzole Zentiva er kontraindiceret til ammende kvinder (se pkt. 4.3 og 5.3).

Det vides ikke, om riluzol udskilles i human mælk.

##### Fertilitet

Fertilitetsstudier hos rotter viste en mindre forringelse af reproduktionsevne og fertilitet ved doser på 15 mg/kg/dag (hvilket er højere end den terapeutiske dosis). Dette skyldes sandsynligvis sedation og apati.

#### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Patienter bør advares om muligheden for at opleve svimmelhed eller vertigo, og de bør opfordres til ikke at køre bil eller betjene maskiner, hvis disse symptomer opstår.

Der er ikke foretaget studier af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

#### **4.8 Bivirkninger**

##### Resumé af sikkerhedsprofilen

I kliniske studier, fase III, udført på ALS patienter behandlet med riluzol, var de mest almindeligt rapporterede bivirkninger asteni, kvalme og abnorme leverfunktionstests.

##### Tabel over bivirkninger

Inden for hver enkelt frekvensgruppe skal bivirkningerne opstilles efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger skal anføres først. Følgende benævnelser anvendes: Meget almindelige ( $\geq 1/10$ ), almindelige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelige ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjældne ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjældne ( $< 1/10.000$ ) og ikke kendte (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

	Meget almindelige	Almindelige	Ikke almindelige	Ikke kendte
<b>Blod og lymfesystem</b>			Anæmi	Alvorlig neutropeni (se pkt. 4.4)
<b>Immunsystemet</b>			Anafylaktoid reaktion, angioødem	
<b>Nervesystemet</b>		Hovedpine, svimmelhed, oral paræstesi og dødsighed		
<b>Hjerte</b>		Takykardi		
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>			Interstitiel lungesygdom (se pkt. 4.4)	
<b>Mave-tarm-kanalen</b>	Kvalme	Diarré, abdominalsmerter, opkastning	Pankreatitis	
<b>Lever og galdeveje</b>	Abnorme leverfunktionstests			Hepatitis
<b>Hud og subkutane væv</b>				Udslæt
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>	Asteni	Smerter		

#### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

##### *Lever og galdeveje*

Øget alanin aminotransferase i de første tre måneder efter påbegyndt behandling med riluzol; det var oftest forbigående og niveauet vendte tilbage til under dobbelt ULN efter 2 til 6 måneder ved fortsat behandling. Disse forøgelser kan være forbundet med gulsot. Hos patienter fra kliniske studier (n=20) hvor ALAT var forøget til mere end 5 gange ULN, blev behandlingen stoppet, og niveauet faldt til mindre end 2 gange ULN, i de fleste tilfælde inden for 2-4 måneder (se pkt. 4.4).

Data fra studier indikerer, at asiatiske patienter kan være mere udsatte for unormale leverfunktionstests – 3,2 % (194/5995) af asiatiske patienter mod 1,8 % (100/5641) af patienter med kaukasiske afstamning.

##### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

Neurologiske og psykiatriske symptomer, akut toksisk encefalopati med feberdøs, koma og methæmoglobinæmi er blevet observeret i enkelte tilfælde.

I tilfælde af overdosering er behandling symptomatisk og understøttende.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Centralnervesystemet, øvrige lægemidler, ATC kode: N07XX02

#### Virkningsmekanisme

Skønt patogenesen ved ALS ikke er helt belyst, er der dog en formodning om, at glutaminat (den primære excitatoriske neurotransmitter i centralnervesystemet) spiller en stor rolle for celledød ved sygdommen.

Riluzol formodes at virke ved hæmning af glutamatprocessen. Virkningsmekanismen er uklar.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

I en klinisk undersøgelse blev 155 patienter randomiseret til enten riluzol 100 mg/dag (50 mg bid) eller placebo, og de blev fulgt i 12 til 21 måneder. Overlevelsen, som defineret i andet afsnit af pkt. 4.1, var signifikant forlænget for de patienter, der havde fået riluzol sammenlignet med de patienter, som fik placebo. Den mediane overlevelse var 17,7 måneder for riluzol-gruppen mod 14,9 måneder for placebo-gruppen.

I en dosis-virkningsundersøgelse blev 959 patienter med ALS randomiseret til en af fire behandlingsgrupper: Riluzol 50, 100, 200 mg/dag eller placebo, og de blev fulgt i 18 måneder. Hos patienter behandlet med riluzol 100 mg/dag var overlevelsen signifikant forlænget sammenlignet med patienter, som fik placebo. Effekten af riluzol 50 mg/dag var ikke signifikant forskellig fra placebo, og effekten af 200 mg/dag var i al væsentlighed sammenlignelig med 100 mg/dag. Den mediane overlevelse nærmede sig 16,5 måneder mod 13,5 måneder for henholdsvis riluzol 100 mg/dag og placebo.

I en parallel-gruppeundersøgelse designet til at bestemme effekten og sikkerheden af riluzol hos patienter i et sent stadium af sygdommen afveg overlevelse og motorisk funktion under riluzolbehandling ikke signifikant fra placebo. I denne undersøgelse havde flertallet af patienterne en vitalkapacitetsratio på mindre end 60 %.

I et dobbelt-blindt placebokontrolleret studie, der var designet til at undersøge effekt og sikkerhed hos japanske patienter, blev 204 patienter randomiseret til enten 100 mg riluzol/dag (50 mg 2 gange daglig) eller placebo. Patienterne blev fulgt i 18 måneder. I dette studie blev effekten målt på manglende evne til at gå alene, tab af funktionsevne i de øvre lemmer, tracheostomi, behov for kunstig ventilering, fødeindtagelse gennem sonde eller død. Tracheostomi-fri overlevelse var ikke signifikant højere hos patienter behandlet med riluzol sammenlignet med placebo. Imidlertid var styrken af dette studie, til at bestemme forskelle mellem grupperne, lav. Meta-analyser, der inkluderede dette studie og de ovenfor nævnte, viste en mindre tydelig effekt på overlevelse i riluzol-gruppen sammenlignet med placebo, selvom forskellene forblev statistisk signifikante.

### 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Riluzols farmakokinetik er undersøgt hos raske mandlige frivillige efter peroral enkeltdosering af 25 til 300 mg og efter gentagen oral dosering af 25 til 100 mg to gange dagligt. Plasmaniveauerne stiger lineært med dosis, og den farmakokinetiske profil er dosis-uafhængig.

Ved gentagen indgift (10 dages behandling med 50 mg riluzol to gange dagligt) fordobles akkumuleringen af uomdannet riluzol i plasma, og *steady state* nås på mindre end 5 dage.

#### Absorption

Riluzol absorberes hurtigt efter peroral administration med maksimal plasmakoncentration efter 60 til 90 minutter ( $C_{\max} = 173 \pm 72$  (SD) ng/ml). Omkring 90 % absorberes og den absolutte biotilgængelighed er  $60 \pm 18$  %.

Hastigheden og graden af absorption reduceres, når riluzol gives med fedtholdige måltider (fald i  $C_{\max}$  på 44 %, fald af AUC på 17 %).

#### Fordeling

Riluzol fordeles i hele kroppen og har vist sig at passere blod-hjernebarrieren. Distributionsvolumen for riluzol er ca.  $245 \pm 69$  l (3,4 l/kg). Riluzol er ca. 97 % proteinbundet og bindes hovedsageligt til serumalbumin og lipoproteiner.

#### Biotransformation

Uomdannet riluzol er hovedkomponenten i plasma og metaboliseres ekstensivt af CYP og efterfølgende glukuronidering. *In vitro* studier med humane leverpræparationer viste, at CYP1A2 er det væsentlige isoenzym i riluzol-metabolismen. Metabolitterne, som identificeres i urinen, er tre fenolderivater, et ureido-derivat og uomdannet riluzol.

Den primære metaboliske vej for riluzol er initial oxidation af CYP1A2 fremstillende N-hydroxy-riluzol (RPR112512) riluzols aktive hovedmetabolit. Denne metabolit konjugeres hurtigt med glukuronsyre til O- og N- glukuronider.

#### Elimination

Eliminationshalveringstiden går fra 9 til 15 timer. Riluzol udskilles hovedsagelig i urinen. Den samlede udskillelse i urinen udgør ca. 90 % af dosis. Glucuroniderne udgør mere end 85 % af metabolitterne i urinen. Kun 2 % af en riluzol dosis blev genfundet uomdannet i urinen

#### Særlige patientgrupper

##### *Nedsat nyrefunktion*

Efter indgift af en enkelt peroral dosis på 50 mg riluzol er der ikke fundet signifikante forskelle i de farmakokinetiske parametre målt hos patienter med moderat eller svær kronisk nedsat nyrefunktion (creatininclearance mellem 10 og 50 ml/min) sammenlignet med raske frivillige.

##### *Ældre*

Hos ældre (>70 år) bliver riluzols farmakokinetik ikke påvirket af gentagne doser (4,5 dages behandling med 50 mg riluzol to gange dagligt).

##### *Nedsat leverfunktion*

Efter indgift af en enkelt peroral dosis riluzol på 50 mg stiger AUC 1,7 gange hos patienter med mild kronisk nedsat leverfunktion og ca. 3 gange hos patienter med moderat kronisk nedsat leverfunktion.

##### *Race*

Der blev udført et klinisk forsøg for at undersøge farmakokinetikken af riluzol og dets metabolit N-hydroxyriluzol ved gentagen oral administration 2 gange dagligt i 8 dage til 16 japanske mænd og 16 kaukasiske mænd, alle voksne og raske. Resultaterne viste lavere eksponering af riluzol i den japanske gruppe ( $C_{\max}$  0,85 [90 % CI 0,68-1,08] og  $AUC_{\text{inf}}$  0,88 [90 % CI 0,69-1,13]) og lignende eksponering for metabolitten. Den kliniske betydning af disse resultater er ukendt.

### **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Riluzol viser ingen tegn på carcinogene egenskaber hverken i mus eller rotter.

Standardtests for genotoksicitet udført med riluzol var negative. Tests af riluzols væsentligste aktive metabolit gav positive resultater i *in vitro* og *in vivo* tests. Intensiv testning i syv andre standard *in vitro* eller *in vivo* forsøg viste ikke noget genotoksisk potentiale for metabolitten. På basis af disse resultater og de negative forsøg af riluzols carcinogenese på mus og rotter taget i betragtning anses den genotoksiske effekt af denne metabolit for værende uden relevans for mennesker.

Inkonsistente reduktioner i det røde blodbillede og/eller ændringer i leverparametrene blev observeret i de subakutte og kroniske toksicitetsundersøgelser hos rotter og aber. Hæmolytisk anæmi blev observeret hos hunde.

I en enkelt toksicitetsundersøgelse blev fravær af corpora lutea observeret ved en højere incidens i ovarier fra behandlede rotter sammenlignet med kontrolgruppe. Dette isolerede fund blev ikke observeret i andre studier eller arter.

De nævnte fund blev observeret ved doser 2-10 gange højere end den humane dosis på 100 mg/dag.

Hos gravide rotter er der konstateret passage af  $^{14}\text{C}$ -riluzol over placenta til fostret. Hos rotter nedsatte riluzol frekvensen af graviditet og antallet af fostre ved doser, der var mindst to gange den dosis, som mennesker får under behandling. Der blev ikke observeret misdannelser i dyre-reproduktionsstudierne.

Hos diegivende rotter blev  $^{14}\text{C}$ -riluzol detekteret i mælken.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### Tabletter:

Vandfri calciumphosphat  
Mikrokrystallinsk cellulose  
Kolloid vandfri silica  
Magnesiumstearat  
Croscarmellosenatrium

#### Overtræk:

Hypromellose  
Macrogol 6000  
Titandioxid (E171)

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Tabletterne er pakket i matte PVC/aluminium blisterkort.  
Hver pakning indeholder 28, 56, 98, 112 eller 168 tabletter.  
Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.



**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Zentiva k.s.  
U kabelovny 130  
102 37 Prag 10  
Tjekkiet

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/12/768/001  
EU/1/12/768/002  
EU/1/12/768/003  
EU/1/12/768/004  
EU/1/12/768/005

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 7. maj 2012  
Dato for seneste fornyelse: 09. januar 2017

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Ikke relevant.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Riluzole Zentiva 50 mg filmovertrukne tabletter  
riluzol

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

En filmovertrukken tablet indeholder 50 mg riluzol

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

56 filmovertrukne tabletter  
28 filmovertrukne tabletter  
98 filmovertrukne tabletter  
112 filmovertrukne tabletter  
168 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Zentiva k.s.  
U kabelovny 130  
102 37 Prag 10  
Tjekkiet

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/12/768/001 – 56 filmovertrukne tabletter  
EU/1/12/768/002 – 28 filmovertrukne tabletter  
EU/1/12/768/003 – 98 filmovertrukne tabletter  
EU/1/12/768/004 – 112 filmovertrukne tabletter  
EU/1/12/768/005 – 168 filmovertrukne tabletter

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSEKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Riluzole Zentiva

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**PVC/ALUMINIUM BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Riluzole Zentiva 50 mg filmovertrukne tabletter  
riluzol

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Zentiva k.s

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**



## **B. INDLÆGSSEDDEL**

**Indlægsseddel: Information til brugeren**  
**Riluzole Zentiva 50 mg, filmovertrukne tabletter**  
riluzol

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

### **Oversigt over indlægssedlen**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Riluzole Zentiva
3. Sådan skal du tage Riluzole Zentiva
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

## **1. Virkning og anvendelse**

### **Hvad Riluzole Zentiva er**

Det aktive indholdsstof i Riluzole Zentiva er riluzol, som virker på nervesystemet.

### **Hvad Riluzole Zentiva anvendes til**

Riluzole Zentiva anvendes til patienter med amyotrofisk lateral sclerose (ALS).

ALS er en form for motor-neuronsygdom, hvor angreb på de nerveceller, der er ansvarlige for at sende instruktioner til musklerne, fører til muskelsvaghed, muskeltab og lammelse.

Ødelæggelsen af nervecellerne i motor-neuronsygdomme kan skyldes for meget glutamat (et kemisk stof) i hjernen og rygmærven. Riluzole Zentiva forhindrer frigivelsen af glutamat og dette kan hjælpe med at forebygge, at nerveceller bliver ødelagt.

Få mere information hos din læge om ALS og hvorfor du får denne medicin

## **2. Det skal du vide, før du begynder at tage Riluzole Zentiva**

### **Tag ikke Riluzole Zentiva**

- hvis du er **allergisk** over for riluzol eller et af de øvrige indholdsstoffer i Riluzole Zentiva (angivet i punkt 6).
- hvis du har en **leversygdom** eller forhøjede niveauer af visse lever-enzymmer (aminotransferaser) i blodet.
- hvis du er **gravid eller ammer**.

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen, før du tager Riluzole Zentiva:

- hvis du har nogen form for **leverproblemer**: gulfarvning af huden eller det hvide i dine øjne (gulst), kløe over det hele, kvalme, opkastning
- hvis dine **nyrer** ikke fungerer normalt

- hvis du får **feber**. Dette kan være et tegn på et fald i antallet af hvide blodlegemer, som kan medføre forøget risiko for infektion

**Hvis du oplever noget af ovenstående, eller hvis du føler dig usikker, så fortæl det til din læge, som vil beslutte, hvad der skal gøres.**

### **Børn og unge**

Hvis du er under 18 år, anbefales det ikke, at du tager Riluzole Zentiva, da der ikke er nogen information tilgængelig for denne patientgruppe.

### **Brug af anden medicin sammen med Riluzole Zentiva**

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

### **Graviditet, amning og frugtbarhed**

Du må ikke tage Riluzole Zentiva, hvis du er gravid eller ammer, eller har mistanke om, at du er gravid.

Hvis du har mistanke om, du er gravid, eller hvis du overvejer at amme, skal du spørge din læge til råds, før du tager Riluzole Zentiva.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Du kan køre bil og anvende værktøj og maskiner, når du tager Riluzole Zentiva, medmindre du føler dig svimmel eller omtåget.

## **3. Sådan skal du tage Riluzole Zentiva**

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis er 1 tablet to gange om dagen.

Du bør indtage tabletterne oralt hver 12. time, på samme tidspunkt af dagen hver dag (for eksempel om morgenen og om aftenen).

### **Hvis du har taget for mange Riluzole Zentiva**

Hvis du har taget for mange tabletter, skal du straks kontakte din læge eller skadestue.

### **Hvis du har glemt at tage Riluzole Zentiva**

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

### **VIGTIGT**

#### **Kontakt straks din læge**

- hvis du får nogen form for **feber** (forhøjet temperatur), da Riluzole Zentiva kan medføre nedsættelse af antallet af hvide blodlegemer. Din læge kan ønske at tage blodprøver for at kontrollere antallet af hvide blodlegemer, som er vigtige for at kunne bekæmpe infektioner.
- hvis du får nogen af følgende symptomer: Gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene (gulst), kløe over hele kroppen, kvalme eller kaster op, da dette kan være tegn på **leverbetændelse** (hepatitis). Din læge kan udføre regelmæssige blodprøver, mens du får Riluzole Zentiva, for at sikre sig, at dette ikke sker.

- hvis du får hoste eller besvær med at trække vejret, da dette kan være tegn på en lungesygdom (som hedder interstitiel lungesygdom).

### **Andre bivirkninger**

**Meget almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 personer) af Riluzole Zentiva er:

- træthed
- kvalme
- forøjet niveau af nogle enzymer (aminotransferaser) i blodet.

**Almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer) af Riluzole Zentiva er:

- svimmelhed
- søvnighed
- hovedpine
- prikken i munden
- hurtigere hjerterytme
- mavesmerter
- opkastning
- diarré
- smerter

**Ikke almindelige** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer) af Riluzole Zentiva er:

- blodmangel
- allergiske reaktioner
- betændelse i bugspytkirtlen (pancreatitis)

**Ikke kendt** (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

- udslæt

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige opbevaringsbetingelser.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

**Riluzole Zentiva indeholder:**

- Aktivt stof: Riluzol.
- Øvrige indholdsstoffer:

Kerne: vandfri calciumphosphat, mikrokrystallinsk cellulose, vandfri kolloid silica, magnesiumstearat, samt croscarmellosenatrium.

Overtræk: hypromellose, macrogol 6000 og titandioxid (E171).

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Tabletterne er filmovertrukne, kapselformede og hvide. Hver tablet indeholder 50 mg riluzol og har "RPR 202" præget på den ene side af tabletten.

Riluzole Zentiva fås i en pakning med 28, 56, 98, 112 eller 168 tabletter til oral anvendelse.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**Indehaver af markedsføringstilladelsen**

Zentiva k.s.  
U kabelovny 130  
102 37 Prag 10  
Tjekkiet

**Fremstiller**

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.

**België/Belgique/Belgien**

Zentiva, k.s.  
Tél/Tel: +32 280 86 420  
PV-Belgium@zentiva.com

**България**

Zentiva, k.s.  
Тел: +35924417136  
PV-Bulgaria@zentiva.com

**Česká republika**

Zentiva, k.s.  
Tel: +420 267 241 111  
PV-Czech-Republic@zentiva.com

**Danmark**

Zentiva Denmark ApS  
Tlf: +45 787 68 400  
PV-Denmark@zentiva.com

**Deutschland**

Zentiva Pharma GmbH  
Tel: +49 (0) 800 53 53 010  
PV-Germany@zentiva.com

**Eesti**

Zentiva, k.s.  
Tel: +372 52 70308  
PV-Estonia@zentiva.com

**Ελλάδα**

Zentiva, k.s.  
Τηλ: +30 211 198 7510  
PV-Greece@zentiva.com

**España**

Zentiva, k.s.  
Tel: +34 931 815 250  
PV-Spain@zentiva.com

**Lietuva**

Zentiva, k.s.  
Tel: +370 52152025  
PV-Lithuania@zentiva.com

**Luxembourg/Luxemburg**

Zentiva, k.s.  
Tél/Tel: +352 208 82330  
PV-Luxembourg@zentiva.com

**Magyarország**

Zentiva Pharma Kft.  
Tel.: +36 1 299 1058  
PV-Hungary@zentiva.com

**Malta**

Zentiva, k.s.  
Tel: +356 277 82 052  
PV-Malta@zentiva.com

**Nederland**

Zentiva, k.s.  
Tel: +31 202 253 638  
PV-Netherlands@zentiva.com

**Norge**

Zentiva Denmark ApS  
Tlf: +47 219 66 203  
PV-Norway@zentiva.com

**Österreich**

Zentiva, k.s.  
Tel: +43 720 778 877  
PV-Austria@zentiva.com

**Polska**

Zentiva Polska Sp. z o.o.  
Tel: + 48 22 375 92 00  
PV-Poland@zentiva.com

**France**

Zentiva France  
Tél: +33 (0) 800 089 219  
PV-France@zentiva.com

**Hrvatska**

Zentiva d. o. o.  
Tel: +385 1 6641 830  
PV-Croatia@zentiva.com

**Ireland**

Zentiva, k.s.  
Tel: +353 766 803 944  
PV-Ireland@zentiva.com

**Ísland**

Zentiva Denmark ApS  
Sími: +354 539 0650  
PV-Iceland@zentiva.com

**Italia**

Zentiva Italia S.r.l.  
+39-02-38598801  
PV-Italy@zentiva.com

**Κύπρος**

Zentiva, k.s.  
Τηλ: +357 240 30 144  
PV-Cyprus@zentiva.com

**Latvija**

Zentiva, k.s.  
Tel: +371 67893939  
PV-Latvia@zentiva.com

**Portugal**

Zentiva Portugal, Lda  
Tel: +351210601360  
PV-Portugal@zentiva.com

**România**

ZENTIVA S.A.  
Tel: +4 021.304.7597  
PV-Romania@zentiva.com

**Slovenija**

Zentiva, k.s.  
Tel: +386 360 00 408  
PV-Slovenia@zentiva.com

**Slovenská republika**

Zentiva, a.s.  
Tel: +421 2 3918 3010  
PV-Slovakia@zentiva.com

**Suomi/Finland**

Zentiva Denmark ApS  
Puh/Tel: +358 942 598 648  
PV-Finland@zentiva.com

**Sverige**

Zentiva Denmark ApS  
Tel: +46 840 838 822  
PV-Sweden@zentiva.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Zentiva, k.s.  
Tel: +44 (0) 800 090 2408  
PV-United-Kingdom@zentiva.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}

## **Bilag IV**

### **Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne**

## **Videnskabelige konklusioner**

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for riluzol er CHMP nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

I betragtning af tilgængelige data for udslæt fra spontane rapporter, inklusive tilfælde med en tæt tidsmæssig sammenhæng, *positiv de-challenge* (symptomerne forsvandt ved seponering) og/eller *positiv re-challenge* (symptomerne kom tilbage ved re-eksponering) konkluderede PRAC, at en kausal sammenhæng mellem riluzol og udslæt i det mindste er en rimelig mulighed, og at produktinformationen for produkter indeholdende riluzol bør ændres i overensstemmelse hermed.

CHMP tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

## **Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne**

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for riluzol er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder riluzol, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne bør ændres.