

**ANNEXE I**

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Riluzole Zentiva 50 mg comprimés pelliculés

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque comprimé pelliculé contient 50 mg de riluzole

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé pelliculé.

Les comprimés sont oblongs, blancs et portent la mention «RPR 202» gravée sur une de leurs faces.

## **4. DONNÉES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Riluzole Zentiva est indiqué pour prolonger la durée de vie ou pour retarder le recours à la ventilation mécanique assistée chez les patients atteints de sclérose latérale amyotrophique (SLA).

Les essais cliniques ont montré que Riluzole Zentiva augmente la survie des patients atteints de SLA (voir rubrique 5.1). La définition de la survie était : patient vivant, non intubé pour ventilation mécanique assistée et non trachéotomisé.

Aucune action thérapeutique sur les fonctions motrices, la fonction respiratoire, les fasciculations, la force musculaire et les symptômes moteurs n'a été mise en évidence. Riluzole Zentiva n'a pas montré d'effet bénéfique aux stades avancés de la SLA.

L'efficacité et la sécurité d'emploi de Riluzole Zentiva n'ont été étudiées que dans la SLA. Par conséquent, Riluzole Zentiva ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'une autre forme de maladie du motoneurone.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Le traitement par Riluzole Zentiva ne doit être initié que par des praticiens spécialistes expérimentés dans la prise en charge des maladies du motoneurone.

#### Posologie

La posologie quotidienne recommandée chez les adultes ou les personnes âgées est de 100 mg (50 mg toutes les douze heures).

Aucun bénéfice supplémentaire significatif ne peut être attendu à posologie supérieure.

#### Populations à risque

##### *Insuffisants rénaux*

L'usage de Riluzole Zentiva n'est pas recommandé chez les insuffisants rénaux en raison de l'absence d'étude à dose répétée réalisée chez ce type de patients (voir rubrique 4.4).

##### *Personnes âgées*

Compte tenu des données pharmacocinétiques, il n'y a pas de recommandation particulière pour l'utilisation du Riluzole Zentiva dans cette population.

### *Insuffisants hépatiques*

Voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2.

### *Population pédiatrique*

L'usage de Riluzole Zentiva n'est pas recommandé chez la population pédiatrique, en l'absence de données sur l'efficacité et la sécurité d'emploi du riluzole dans les maladies neurodégénératives de l'enfant ou de l'adolescent.

### Mode d'administration

Voie orale

## **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Maladie hépatique ou taux de transaminases supérieur à 3 fois la limite supérieure de la normale avant la mise en route du traitement.

Femme enceinte ou allaitante.

## **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

### Dysfonctionnement hépatique

Le riluzole doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents de dysfonctionnement hépatique, ou chez les patients présentant une légère élévation des transaminases sériques (ALAT/SGPT ; ASAT/SGOT jusqu'à 3 fois la limite supérieure de la normale), de la bilirubine et/ou des gamma-glutamyl transférases (GGT). Une perturbation de plusieurs paramètres hépatiques (en particulier taux de bilirubine élevé) doit faire déconseiller l'utilisation de riluzole (voir rubrique 4.8).

Du fait du risque hépatique, le taux de transaminases sériques, dont les ALAT (SGPT), doit être contrôlé avant la mise sous traitement et pendant la durée du traitement par le riluzole.

Les ALAT doivent être dosées tous les mois pendant les 3 premiers mois, puis tous les 3 mois pendant la première année et périodiquement ensuite. Ce suivi devra être plus fréquent chez les patients dont le taux d'ALAT s'élève sous traitement.

Le traitement par le riluzole devra être interrompu si les taux d'ALAT s'élèvent jusqu'à 5 fois la limite supérieure de la normale ou au-delà. Les effets d'une réduction posologique ou d'une réadministration ultérieure chez les patients dont le taux de ALAT a atteint ou dépassé 5 fois la limite supérieure de la normale, ne sont pas connus. Toute réadministration du riluzole chez ces patients est donc déconseillée.

### Neutropénie

Les patients doivent être avertis qu'il convient d'informer leur médecin de toute maladie fébrile. La survenue d'une maladie fébrile doit entraîner un contrôle de la numération formule sanguine et une interruption du traitement par riluzole en cas de neutropénie (voir rubrique 4.8).

### Maladie interstitielle pulmonaire

Des cas de maladie interstitielle pulmonaire, pour certains sévères, ont été rapportés chez des patients traités avec riluzole (voir rubrique 4.8). Avant l'apparition de symptômes respiratoires tels que toux sèche et/ou dyspnée, une radiographie pulmonaire doit être réalisée. En cas de signes évocateurs d'une maladie interstitielle pulmonaire (opacités pulmonaires diffuses bilatérales), le riluzole doit être immédiatement arrêté. Dans la majorité des cas rapportés, les symptômes disparaissent après l'arrêt du produit et sous traitement symptomatique.

#### Insuffisants rénaux

Aucune étude à dose répétée n'a été réalisée chez les patients ayant une insuffisance rénale (voir rubrique 4.2).

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Il n'y a pas eu d'études cliniques évaluant les interactions du riluzole avec d'autres médicaments.

Des études *in vitro* utilisant des préparations à base de microsomes hépatiques humains suggèrent que le CYP 1A2 est le principal isoenzyme impliqué dans le métabolisme oxydatif initial du riluzole. Les inhibiteurs du CYP 1A2 (dont la caféine, le diclofenac, le diazépam, la nicergoline, la clomipramine, l'imipramine, la fluvoxamine, la phénacétine, la théophylline, l'amitriptyline et les quinolones) peuvent potentiellement diminuer le taux d'élimination du riluzole, tandis que les inducteurs du CYP 1A2 (dont la fumée de cigarette, la nourriture fumée au charbon de bois, la rifampicine et l'oméprazole) pourraient augmenter le taux d'élimination du riluzole.

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Grossesse

Riluzole Zentiva est contre-indiqué en cas de grossesse (voir rubriques 4.3 et 5.3). Il n'y a pas d'expérience clinique d'utilisation du riluzole chez la femme enceinte.

##### Allaitement

Riluzole Zentiva est contre-indiquée chez la femme qui allaite (voir rubriques 4.3 et 5.3). Le passage du riluzole dans le lait maternel humain n'est pas connu.

##### Fertilité

Les études sur la fertilité des rats ont révélé une légère insuffisance de la capacité de reproduction et de la fertilité à des doses de 15 mg/kg/jour (supérieures à la dose thérapeutique), probablement imputable à une certaine léthargie et sédation.

#### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Les patients doivent être informés du risque d'étourdissements ou de vertiges ; la conduite de véhicule et l'utilisation de machines leur seront déconseillées en cas de survenue de ces effets.

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

#### **4.8 Effets indésirables**

##### Résumé des données de sécurité

Dans les essais cliniques de phase III conduits chez les patients atteints de SLA et traités par riluzole, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été asthénie, nausées et anomalies des paramètres biologiques hépatiques.

##### Tableau sommaire des effets indésirables

Les effets indésirables sont indiqués ci-dessous et classés selon la fréquence définie par la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être pas estimée sur la base des données disponibles).

	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>			Anémie	Neutropénie sévère (voir rubrique 4.4)
<b>Affections du système immunitaire</b>			Réaction de type anaphylactique, angio-œdème	
<b>Affections du système nerveux</b>		Céphalées, étourdissements, paresthésie buccale, somnolence		
<b>Affections cardiaques</b>		Tachycardie		
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>			Maladie interstitielle pulmonaire (voir rubrique 4.4)	
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Nausées	Diarrhée, douleur abdominale, vomissements	Pancréatite	
<b>Affections hépatobiliaires</b>	Anomalies des paramètres biologiques hépatiques			Hépatite
<b>Affections de la peau et du tissu sous cutané</b>				Éruption cutanée
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Asthénie	Douleur		

#### Description des effets indésirables sélectionnés

##### *Anomalies des paramètres biologiques hépatiques*

L'élévation des alanine-aminotransférases apparaissait généralement dans les trois premiers mois du traitement par riluzole. Elle a été habituellement transitoire et leur niveau est revenu à une valeur inférieure à 2 fois la limite supérieure de la normale après 2 à 6 mois malgré la poursuite du traitement. Ces élévations peuvent être associées à un ictère. Chez les patients des études cliniques (n=20) présentant une élévation des ALAT supérieure à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN), le traitement a été interrompu et leur niveau est revenu à une valeur inférieure à 2 fois la LSN dans les 2 à 4 mois dans la plupart des cas (voir rubrique 4.4).

Selon les données de l'étude, il s'avère que les patients asiatiques peuvent être plus sensibles aux anomalies des paramètres biologiques hépatiques : 3,2 % (194/5995) des patients asiatiques et 1,8 % (100/5641) des patients blancs.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

## 4.9 Surdosage

Des cas isolés de symptômes psychiatriques et neurologiques, encéphalopathie toxique aiguë s'accompagnant d'un état stuporeux, coma et méthémoglobinémie ont été observés.

En cas de surdosage, un traitement symptomatique devra être mis en oeuvre.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres médicaments du système nerveux, code ATC : N07XX02.

#### Mécanisme d'action

Bien que la pathogénèse de la SLA ne soit pas totalement élucidée, il semble que le glutamate (principal neurotransmetteur excitateur du système nerveux central) joue un rôle dans la mort cellulaire liée à la maladie.

Le riluzole agirait par inhibition de processus glutamatergiques. Le mécanisme d'action est incertain.

#### Efficacité et sécurité clinique

Dans un essai randomisé, 155 patients ont reçu soit du riluzole à la dose de 100 mg/jour (50 mg deux fois par jour), soit du placebo et ont été suivis pendant une durée de 12 à 21 mois. La survie, telle que définie ci-dessus (second paragraphe de la rubrique 4.1), a été significativement augmentée chez les patients recevant le riluzole comparativement au groupe placebo. La médiane de survie a été de 17,7 mois pour les patients recevant le riluzole contre 14,9 mois pour le groupe placebo.

Dans une étude dose-réponse, 959 patients atteints de SLA ont été randomisés en quatre groupes : riluzole 50, 100 ou 200 mg/jour et placebo, et ont été suivis pendant 18 mois. Chez les patients traités par 100 mg/jour de riluzole, la survie a été significativement augmentée par rapport à celle des patients recevant le placebo. L'effet du riluzole à la dose de 50 mg/jour n'a pas été statistiquement différent du placebo, l'effet du riluzole à la dose de 200 mg/jour a été comparable à l'effet observé avec 100 mg/jour. La médiane de survie a été d'environ 16,5 mois pour les patients recevant le riluzole 100 mg/jour contre 13,5 mois pour le groupe placebo.

Dans un essai en groupe parallèle, réalisé en vue d'évaluer l'efficacité et la tolérance du riluzole chez des malades à un stade avancé de la maladie, la durée de survie et les fonctions motrices n'ont pas été significativement différentes dans le groupe recevant le riluzole et dans le groupe placebo. Dans cette étude, la majorité des patients avaient une capacité vitale inférieure à 60 %.

Dans un essai randomisé en double-aveugle contre placebo, réalisé en vue d'évaluer l'efficacité et la tolérance du riluzole chez des patients japonais, 204 malades ont reçu soit du riluzole à la dose de 100 mg/ jour (50 mg deux fois par jour), soit du placebo et ont été suivis pendant 18 mois. Dans cette étude, l'efficacité a été évaluée sur l'incapacité à se déplacer seul, sur l'atteinte fonctionnelle des membres supérieurs, la trachéotomie, le recours à la ventilation assistée, l'alimentation par sonde gastrique ou la mort. La survie sans trachéotomie dans le groupe de patients traités par riluzole n'a pas été significativement différente de celle du groupe placebo. Cependant, la puissance de cette étude à détecter des différences entre les groupes de traitements était faible. Une méta-analyse incluant cette étude et celles décrites plus haut montre un effet du riluzole par rapport au placebo moins marqué sur la survie, mais les différences sont toujours statistiquement significatives.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques du riluzole ont été évaluées après administration orale d'une dose unique allant de 25 à 300 mg et après administration orale répétée de doses allant de 25 mg à 100 mg deux fois par jour chez des volontaires sains de sexe masculin.

Les concentrations plasmatiques augmentent de façon linéaire avec la dose et le profil cinétique est indépendant de la dose. Après administration répétée (50 mg de riluzole 2 fois par jour pendant 10 jours), la concentration plasmatique du riluzole inchangé double et l'état d'équilibre est atteint en moins de 5 jours.

### Absorption

Le riluzole est rapidement absorbé après administration orale et les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 60 à 90 minutes ( $C_{max} = 173 \pm 72$  (DS) ng/ml). Environ 90 % de la dose sont absorbés. La biodisponibilité absolue du riluzole est de  $60 \% \pm 18 \%$ .

La prise de nourriture riche en graisses réduit la vitesse et le niveau d'absorption du riluzole (diminution de la  $C_{max}$  de 44 % et de l'aire sous la courbe de 17 %).

### Distribution

Le riluzole se distribue largement dans l'ensemble de l'organisme et traverse la barrière hémato-encéphalique. Son volume de distribution est d'environ  $245 \pm 69$  L (3,4 L/kg). La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 97 %, le riluzole étant lié essentiellement à l'albumine sérique et aux lipoprotéines.

### Biotransformation

Le riluzole sous forme inchangée est le composant principal retrouvé dans le plasma. Il est fortement métabolisé par le cytochrome P 450 puis subit une glucuronidation. Des études *in vitro* sur préparations de cellules de foie humain ont montré que le cytochrome P 450 1A2 est la principale isoenzyme impliquée dans le métabolisme du riluzole. Les métabolites identifiés dans les urines sont trois dérivés phénoliques et un dérivé uréido. Du riluzole inchangé est également retrouvé.

La voie métabolique principale du riluzole est une oxydation initiale par le cytochrome P 450 1A2, donnant le N-hydroxy-riluzole (RPR112512), principal métabolite actif du riluzole. Ce métabolite est rapidement glucuroconjugué en dérivés O- et N- glucuronides.

### Élimination

La demi-vie d'élimination est de 9 à 15 heures. Le riluzole est éliminé principalement dans les urines. L'excrétion urinaire totale représente environ 90 % de la dose. Les glucuronides représentent plus de 85 % des métabolites retrouvés dans les urines. Seulement 2 % d'une dose de riluzole sont retrouvés sous forme inchangée dans les urines.

### Populations à risque

#### *Insuffisants rénaux*

Après administration orale d'une dose unique de 50 mg de riluzole, il n'y a pas de différence significative entre les paramètres cinétiques obtenus chez des patients insuffisants rénaux modérés ou sévères (clairance de la créatinine comprise entre 10 et 50 ml.min<sup>-1</sup>) et des volontaires sains.

#### *Personnes âgées*

Les paramètres pharmacocinétiques de riluzole ne sont pas modifiés après administration répétée (50 mg de riluzole deux fois par jour pendant 4 jours et demi) chez les personnes âgées (> 70 ans).

### *Dysfonctionnement hépatique*

Après administration orale d'une dose unique de 50 mg de riluzole, l'AUC de riluzole est multipliée environ par 1,7 chez les patients insuffisants hépatiques chroniques légers et environ par 3 chez les patients insuffisants hépatiques chroniques modérés.

### *Race*

Une étude clinique a été conduite chez 16 adultes volontaires sains, de sexe masculin, d'origine japonaise et caucasienne afin d'évaluer la pharmacocinétique du riluzole et de son métabolite N-hydroxyriluzole après administration orale bi-quotidienne répétée pendant 8 jours. Le groupe d'origine japonaise a montré une plus faible exposition au riluzole ( $C_{\max}$  0,85 [IC 90% 0,68-1,08] et une  $ASC_{\text{inf}}$  0,88 [IC 90% 0,69-1,13]) que le groupe caucasien et une exposition similaire au métabolite. La signification clinique de ces résultats demeure inconnue.

## **5.3 Données de sécurité précliniques**

Aucun potentiel carcinogène n'a été démontré chez le rat et la souris avec le riluzole.

Les études standards de génotoxicité réalisées avec le riluzole ont été négatives. Deux études *in vitro* réalisées avec le principal métabolite actif du riluzole ont donné des résultats positifs. Sept autres études plus approfondies réalisées *in vitro* ou *in vivo* n'ont pas mis en évidence de potentiel génotoxique pour ce métabolite.

Sur la base de ces données, et en tenant compte des études négatives sur la carcinogénicité du riluzole chez la souris et le rat, l'effet génotoxique de ce métabolite est considéré comme dénué de signification clinique chez l'homme.

Des réductions des paramètres de la lignée rouge et/ou des altérations des paramètres biologiques hépatiques ont été notées de façon inconstante dans les études de toxicité subaiguë et chronique effectuées chez le rat et le singe. Chez le chien, une anémie hémolytique a été observée.

Dans une étude de toxicité conduite chez le rat, une absence de corps jaune ovarien a été notée avec une incidence plus grande dans le groupe traité que dans le groupe témoin. Cette observation isolée n'a été enregistrée dans aucune autre étude ou espèce.

Ces données ont toutes été observées pour des doses 2 à 10 fois supérieures à la dose thérapeutique de 100 mg/jour.

Chez la rate gestante, un passage du  $^{14}\text{C}$ -riluzole à travers la barrière placentaire vers le fœtus a été mis en évidence. Chez le rat, le riluzole entraîne une diminution du taux de grossesses et du nombre d'implantations pour des niveaux d'exposition systémique au moins 2 fois supérieurs à l'exposition systémique à la dose thérapeutique chez l'homme. Aucune malformation n'a été observée au cours des études de reproduction chez l'animal.

Chez la rate allaitante, le  $^{14}\text{C}$ -riluzole passe dans le lait maternel.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau :

Hydrogénophosphate de calcium anhydre

Cellulose microcristalline

Silice colloïdale anhydre

Stéarate de magnésium

Croscarmellose sodique



Pelliculage :  
Hypromellose  
Macrogol 6 000  
Dioxyde de titane (E171)

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

Pas de précautions particulières de conservation.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Les comprimés sont conditionnés en plaquettes thermoformées opaques PVC/aluminium.  
Chaque étui contient 28, 56, 98, 112 ou 168 comprimés.  
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Zentiva k.s.  
U kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Czech Republic

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/ DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 07 Mai 2012  
Date de dernier renouvellement : 09 janvier 2017

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quarter, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS RELATIVES A L'UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

- **Plan de Gestion des Risques (PGR)**

Sans objet.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**ETUI**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Riluzole Zentiva 50 mg comprimés pelliculés  
riluzole

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 50 mg de riluzole

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

56 comprimés pelliculés  
28 comprimés pelliculés  
98 comprimés pelliculés  
112 comprimés pelliculés  
168 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Zentiva k.s.  
U kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Czech Republic

**12. NUMERO D'AUTORISATION SUR LE MARCHÉ**

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

**13. NUMERO DE LOT**

Lot

**14. CONDITION DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Riluzole Zentiva

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

**BLISTER PVC/ALUMINIUM**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Riluzole Zentiva 50 mg comprimés pelliculés  
riluzole

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Zentiva k.s.

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DE LOT**

Lot

**5. AUTRES**



**B. NOTICE**

## Notice : Information de l'utilisateur

### Riluzole Zentiva 50 mg comprimés pelliculés Riluzole

**Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.**

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce que Riluzole Zentiva et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Riluzole Zentiva
3. Comment prendre Riluzole Zentiva
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Riluzole Zentiva
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Riluzole Zentiva et dans quel cas est-il utilisé ?**

##### **Qu'est-ce que Riluzole Zentiva**

La substance active contenue dans Riluzole Zentiva est le riluzole qui agit sur le système nerveux.

##### **Dans quel cas Riluzole Zentiva est-il utilisé**

Riluzole Zentiva est utilisé chez les patients ayant une sclérose latérale amyotrophique (SLA).

La SLA est une forme de maladie du motoneurone qui attaque les cellules nerveuses responsables de la transmission des instructions aux muscles ce qui conduit à une faiblesse musculaire, une perte de masse musculaire et une paralysie.

La destruction des cellules nerveuses dans les maladies du motoneurone peut être causée par une quantité trop importante de glutamate (un messenger chimique) dans le cerveau et la moelle épinière. Riluzole Zentiva arrête la libération de glutamate et peut aider à prévenir l'altération des cellules nerveuses.

Consultez votre médecin pour plus d'informations sur la SLA et sur la raison pour laquelle ce médicament vous a été prescrit.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Riluzole Zentiva ?**

##### **Ne prenez jamais Riluzole Zentiva**

- si vous êtes **allergique** au riluzole ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6),
- si vous avez une **maladie du foie** ou des taux sanguins augmentés de certaines enzymes hépatiques (transaminases),
- si vous êtes **enceinte** ou que vous **allaitez**.

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Riluzole Zentiva :

Si vous avez des **troubles du foie** : couleur ou aspect jaune de la peau ou du blanc des yeux (jaunisse), démangeaisons sur tout le corps, mal au cœur, vomissements

- Si vos **reins** ne fonctionnent pas très bien

- Si vous avez de la **fièvre** : ceci peut être dû à un faible nombre des globules blancs qui peut être la cause d'un risque augmenté d'infection

**Si vous avez un des problèmes cités ci-dessus ou si vous n'êtes pas sûr, prévenez votre médecin qui décidera de ce qu'il faut faire.**

### **Enfants et adolescents**

Si vous êtes âgé de moins de 18 ans, l'utilisation de Riluzole Zentiva n'est pas recommandée car il n'existe aucune information chez cette population.

### **Autres médicaments et Riluzole Zentiva**

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

### **Grossesse et allaitement et fertilité**

Vous ne DEVEZ PAS prendre Riluzole Zentiva si vous êtes enceinte ou pensez l'être, ou si vous allaitez.

Si vous pensez que vous pouvez être enceinte ou si vous souhaitez allaiter, demandez conseil à votre médecin avant de prendre Riluzole Zentiva.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Vous pouvez conduire ou utiliser des outils ou des machines sauf si vous avez des vertiges ou si vous vous sentez étourdis après avoir pris ce médicament.

## **3. Comment prendre Riluzole zentiva ?**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée est d'un comprimé deux fois par jour.

Les comprimés doivent être pris par la bouche, toutes les 12 heures, au même moment de la journée, tous les jours (par exemple : matin et soir).

### **Si vous avez pris plus de Riluzole Zentiva que vous n'auriez dû**

Si vous prenez trop de comprimés, contacter immédiatement votre médecin ou le service des urgences de l'hôpital le plus proche.

### **Si vous oubliez de prendre Riluzole Zentiva :**

Si vous oubliez de prendre un comprimé, ne pas tenir compte de cet oubli et prenez le comprimé suivant au moment habituel.

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

#### **IMPORTANT**

##### **Prévenez votre médecin immédiatement**

- Si vous avez de la **fièvre** (élévation de la température) car Riluzole Zentiva peut provoquer une diminution du nombre des globules blancs. Votre médecin pourra demander à faire une prise de sang pour vérifier le nombre de globules blancs qui sont importants pour lutter contre les infections.
- Si vous présentez un des symptômes suivants : couleur ou aspect jaune de la peau ou du blanc des yeux (jaunisse), démangeaisons sur tout le corps, mal au cœur, vomissements parce qu'ils peuvent être les signes d'une **maladie du foie** (hépatite). Votre médecin pourra demander des contrôles sanguins réguliers pendant que vous prenez Riluzole Zentiva pour s'assurer que cela ne se produise pas.
- Si vous présentez une toux ou des difficultés à respirer parce qu'ils peuvent être des signes de maladie pulmonaire (appelée maladie interstitielle pulmonaire).

##### **Autres effets indésirables**

Les **effets indésirables très fréquents** (peuvent affecter plus de 1 patient sur 10) de Riluzole Zentiva sont :

- fatigue
- mal au cœur
- augmentation des taux sanguins de certaines enzymes du foie (transaminases)

Les **effets indésirables fréquents** (peuvent affecter entre 1 patient sur 10 et 1 patient sur 100) de Riluzole Zentiva sont :

- étourdissement
- sensations d'engourdissement ou de picotement de la bouche
- vomissements
- somnolence
- accélération du rythme cardiaque
- diarrhée
- maux de tête
- douleur abdominale
- douleurs

Les **effets indésirables peu fréquents** (peuvent affecter entre 1 patient sur 100 et 1 patient sur 1000) de Riluzole Zentiva sont :

- anémie
- réactions allergiques
- inflammation du pancréas (pancréatite).

Les **effets indésirables à fréquence indéterminée** (ne peut être estimée d'après les données disponibles) de Riluzole Zentiva sont :

- éruptions cutanées

##### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement **via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

#### 5. Comment conserver Riluzole Zentiva

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption mentionnée sur la boîte et le blister après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne demande pas de précautions particulières de conservation.

## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

### Que contient Riluzole Zentiva

- La substance active est le riluzole.
- Les autres composants sont :

Noyau : Hydrogénophosphate de calcium anhydre ; cellulose microcristalline ; silice colloïdale anhydre ; stéarate de magnésium ; croscarmellose sodique ;

Pelliculage : Hypromellose ; macrogol 6 000 et dioxyde de titane (E 171).

### Qu'est-ce que Riluzole Zentiva et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés sont pelliculés, oblongs et blancs, contenant chacun 50 mg de riluzole et portant la mention "RPR 202" gravée sur une de leurs faces.

Riluzole Zentiva se présente en boîte de 28, 56, 98, 112 ou 168 comprimés à prendre par voie orale.

Toutes ces présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Zentiva k.s.

U kabelovny 130

102 37 Prague 10

Czech Republic

### Fabricants

Opella Healthcare International SAS

56, Route de Choisy

60200 Compiègne

France

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

### België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.

Tél/Tel: +32 280 86 420

PV-Belgium@zentiva.com

### Lietuva

Zentiva, k.s.

Tel: +370 52152025

PV-Lithuania@zentiva.com

### България

Zentiva, k.s.

Тел: +35924417136

PV-Bulgaria@zentiva.com

### Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.

Tél/Tel: +352 208 82330

PV-Luxembourg@zentiva.com

### Česká republika

Zentiva, k.s.

Tel: +420 267 241 111

PV-Czech-Republic@zentiva.com

### Magyarország

Zentiva Pharma Kft.

Tel.: +36 1 299 1058

PV-Hungary@zentiva.com

### Danmark

Zentiva Denmark ApS

Tlf: +45 787 68 400

PV-Denmark@zentiva.com

### Malta

Zentiva, k.s.

Tel: +356 277 82 052

PV-Malta@zentiva.com

### Deutschland

Zentiva Pharma GmbH

### Nederland

Zentiva, k.s.

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

**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

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

**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

**La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le {MM/AAAA}**

**ANNEXE IV**

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION  
DES TERMES DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ**

## **Conclusions scientifiques**

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR concernant riluzole, les conclusions scientifiques du CHMP sont les suivantes:

Compte tenu des données disponibles sur les éruptions cutanées provenant de rapports spontanés, y compris dans certains cas une relation temporelle étroite, un déchallenge et/ou un rechallenge positif, le PRAC a conclu qu'une relation de cause à effet entre le riluzole et les éruptions cutanées est au moins une possibilité raisonnable et que les informations sur les produits contenant du riluzole doivent être modifiées en conséquence.

Le CHMP approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

## **Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché**

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à {nom du/des principe(s) actif(s)}, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant {nom du/des principe(s) actif(s)} demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.