

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Riluzole Zentiva 50 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 50 mg af rilúzóli.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Töflurnar eru hylkjalaga, hvítar og merktar „RPR 202“ á annarri hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Riluzole Zentiva er notað til að lengja líf eða tímann, þar til öndunarhjálp er nauðsynleg hjá sjúklingum með hliðarstrengjahersli (amyotrophic lateral sclerosis (ALS)).

Klínískar rannsóknir hafa sýnt, að Riluzole Zentiva lengir líf sjúklinga með hliðarstrengjahersli (ALS) (sjá kafla 5.1). Lenging á lífi var skilgreind sem þeir sjúklingar, sem voru á lífi án þess að vera í öndunarvél og án barkaraufunar.

Ekkert bendir til þess að Riluzole Zentiva bæti hreyfisamhæfingu (motor function), lungnastarfsemi, hafi jákvæð áhrif á vöðvakippi (fasciculations), vöðvastyrk og hreyfingar (motoric symptoms). Riluzole Zentiva hefur ekki reynst gagnlegt til meðferðar á síðari stigum sjúkdómsins.

Öryggi og verkun Riluzole Zentiva hefur aðeins verið rannsökuð við ALS. Riluzole Zentiva á því ekki að nota handa sjúklingum með aðra hreyfitaugahrönnunarsjúkdóma (motor neurone disease).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Einungis sérfræðingar með reynslu í meðferð á hreyfitaugahrönnunarsjúkdómum skulu taka ákvörðun um að hefja meðferð með Riluzole Zentiva.

Skammtar

Ráðlagður dagsskammtur handa fullorðnum eða öldruðum er 100 mg (50 mg á 12 klst. fresti). Ekki er hægt að búast við marktækum auknum áhrifum af hærri dagsskömmtum.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er mælt með notkun Riluzole Zentiva handa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, þar sem engar rannsóknir hafa verið gerðar með gjöf endurtekinna skammta hjá þessum sjúklingahópi (sjá kafla 4.4).

Aldraðir

Með hliðsjón af upplýsingum um lyfjahvörf eiga engar sérstakar leiðbeiningar við um notkun Riluzole Zentiva handa þessum sjúklingahópi.

Skert lifrarstarfsemi

Sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2.

Börn:

Ekki er mælt með notkun Riluzole Zentiva handa börnum, vegna skorts á upplýsingum um öryggi og verkun rílúzóls á taugahrönnunarsjúkdóma sem koma fyrir hjá börnum og unglíngum.

Lyfjagjöf

Til inntöku

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Lifransjúkdómur eða transamínasagildi fyrir meðferð er hærra en þrefalt eðlilegt gildi.

Barnshafandi konur og konur með barn á brjósti.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Skert lifrarstarfsemi

Gæta skal varúðar við notkun rílúzóls hjá sjúklingum með sögu um óeðlilega lifrarstarfsemi og hjá sjúklingum með væga hækkun transamínasa í sermi (ALT/SGTP; AST/SOGT allt að þreföldum eðlilegum efri mörkum (ULN)), með lítilliga hækkað bilirúbín og/eða gamma-glútamýl transferasa (GGT). Séu ýmis lifrargildi hækkuð áður en meðferð hefst (einkum hækkað bilirúbín) á ekki að nota rílúzóls (sjá kafla 4.8).

Vegna hættu á lifrabólgu á að mæla transamínasa í sermi, þ.m.t. ALT, fyrir og á meðan rílúzólsmeðferð stendur. ALT skal mæla mánaðarlega fyrstu 3 mánuði meðferðar, síðan á 3 mánaða fresti það sem eftir er af fyrsta ári meðferðarinnar og reglulega eftir það. ALT gildi skal mæla oftast hjá sjúklingum sem sýna hækkun gilda meðan á meðferð stendur.

Hætta skal rílúzólsmeðferð ef ALT gildi hækka 5-falt á við eðlileg efri mörk. Engin reynsla er af lækun skammta eða af því að hefja meðferð að nýju hjá sjúklingum, sem hafa aukið ALT gildi í fimmföld eðlileg efri mörk. Ekki er hægt að mæla með því að hefja meðferð með rílúzólsi að nýju hjá slíkum sjúklingum.

Daufkyrningafæð (neutropenia)

Hvetja skal sjúklinga til að láta lækna sína vita, ef þeir veikjast og fá hita. Sé skýrt frá veikindum ásamt hita skal lækni þegar í stað athuga fjölda hvíttra blóðkorna og hætta rílúzólsmeðferð komi hlutleysiskyrningafæð í ljós (sjá kafla 4.8).

Millivefslungnasjúkdómur

Greint hefur verið frá tilfellum millivefslungnasjúkdóms hjá sjúklingum sem fengu rílúzóls, sum tilfellanna voru alvarleg (sjá kafla 4.8). Ef einkenni frá öndunarfarum svo sem þurr hósti og/eða mæði koma fram, á að taka röntgenmynd af brjóstholi og ef niðurstaðan bendir til millivefslungnasjúkdóms (t.d. tvíhliða dreifðir ógegnsærir blettir í lungum), á strax að hætta gjöf rílúzóls. Í meirihluta tilfellanna hurfu einkennin eftir að gjöf lyfsins var hætt og meðferð gefin við einkennum.

Skert nýrnastarfsemi

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á gjöf endurtekinna skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Engar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar til að leggja mat á milliverkanir rílúzóls við önnur lyf.

In vitro rannsóknir, þar sem notaðar voru frymisagnir úr mannalifur, benda til þess að CYP 1A2 sé það ísóensím, sem helst sér um upphaflegt oxunarumbrot rílúzóls. Lyf, sem hamla CYP 1A2 (t.d. koffein, díklófenak, díazepam, nísergólín, klómipramín, imipramín, flúvoxamín, fenasetín, teófýllín, amitriptylín og kínólónar) geta hugsanlega dregið úr brotthvarfshraða rílúzóls en efni, sem hvetja CYP 1A2 (t.d. sigarettureykingar, glóðarsteiktur matur, rífampisín og ómeprazol) geta hins vegar aukið brotthvarfshraða rílúzóls.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Meðganga er frábending við notkun Riluzole Zentiva (sjá kafla 4.3 og 5.3). Engin klínísk reynsla er af notkun rílúzóls hjá barnshafandi konum.

Brjóstgjöf

Konur sem eru með barn á brjósti mega ekki nota Riluzole Zentiva (sjá kafla 4.3 og kafla 5.3). Ekki er vitað hvort rílúzól skilst út í brjóstamjólki.

Frjósemi

Í frjósemisrannsóknum á rottum kom fram lítils háttar skerðing á æxlunargetu og frjósemi við 15 mg skammt/kg/sólarhring (sem er hærri skammturen ráðlagður skammtur). Þetta er hugsanlega vegna slævingar og svefnhöfða.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Vara skal sjúklinga við því, að þeir geta fundið fyrir svima eða þokusýn og skal ráðleggja þeim að aka hvorki bifreið né nota vélar finni þeir fyrir þessum einkennum.

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem skýrt var frá í 3. stigs klínískum rannsóknum, sem gerðar voru á sjúklingum með hliðarstrengjahersli (ALS) og meðhöndlaðir voru með rílúzóli, voru þróttleysi, ógleði og óeðlilegar niðurstöður úr lifrarprófum.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir eru flokkaðar í tíðniflokka og taldar upp hér á eftir og eru eftirtalin auðkenni notuð: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Blóð og eitlar			Blóðleysi	Alvarleg daufkyrningafæð (sjá kafla 4.4)
Ónæmiskerfi			Bráðaofnæmislík einkenni, ofsabjúgur	
Taugakerfi		Höfuðverkur, sundl, dofi í kringum munn og syfja		
Hjarta		Hraður hjartsláttur		
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti			Millivefslungnasjúkdómur (sjá kafla 4.4)	
Meltingarfæri	Ógleði	Niðurgangur, kviðverkir, uppköst	Brisbólga	
Lifur og gall	Óeðlilegar niðurstöður úr lifrarprófum			Lifrabólga
Húð og undirhúð				Útbrot
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þróttleysi	Verkur		

Lýsing á völdum aukaverkunum

Lifur og gall

Hækkun alanín-amínótransferasa kom venjulega fram innan 3 mánaða frá upphafi rílúzólmeðferðarinnar; hækkunin var oftast tímabundin og gildin lækkuðu og urðu innan við tvöföld hækkun eðlilegra efri gilda eftir 2 til 6 mánuði við áframhaldandi meðferð. Verið getur að þessi hækkun sé tengd gulu. Hjá sjúklingum (n=20) í klínískum rannsóknum þar sem ALT jókst í meira en 5-föld eðlileg efri mörk var meðferð hætt og í flestum tilfellum lækkuðu ALT gildin í minna en 2-föld eðlileg efri mörk innan 2 til 4 mánaða (sjá kafla 4.4).

Upplýsingar úr rannsóknum gefa til kynna að óeðlilegar niðurstöður úr lifrarprófum komi frekar fram hjá asískum sjúklingum – 3,2% (194/5995) af asískum sjúklingum og 1,8% (100/5641) af sjúklingum af hvítum kynstofni.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Í einstaka tilvikum hafa taugafræðileg og geðræn einkenni, bráður eitrunarheilakvilli með hálfðvala (stupor), dá og metrauðablæði (methaemoglobinaemia) komið fram.

Við ofskömmtun skal veita stuðning og meðferð við einkennum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur lyf sem verka á taugakerfið, ATC flokkur: N07XX02.

Verkunarháttur

Enda þótt meingerð hliðarstrengjaæxlis (ALS) sé ekki að fullu skýrð, er ýmislegt sem bendir til þess að glútamínsýra (helsta örvunartaugaboðefni í miðtaugakerfinu) eigi stóran þátt í frumudauða við sjúkdóminn.

Talið er að rílúzól hafi bælandi áhrif á glútamatferlið. Verkunarháttur er óljós.

Verkun og öryggi

Í klínískri slembivalsrannsókn fengu 155 sjúklingar annað hvort rílúzól 100 mg/dag (50 mg tvisvar sinnum á dag) eða lyfleysu og var þeim fylgt eftir í 12 til 21 mánuð. Líf, eins og það er skilgreint í 2. málsgrein í kafla 4.1, var marktækt lengra hjá þeim sjúklingum, sem höfðu fengið rílúzól í samanburði við þá, sem fengu lyfleysu. Líftími var að miðgildi 17,7 mánuðir í rílúzólhópnum, en hins vegar 14,9 mánuðir í lyfleysuhópnum.

Í skammtabilsrannsókn var 959 sjúklingum með ALS skipt af handahófi í einhvern fjögurra meðferðarhópa: Rílúzól 50, 100, 200 mg/dag eða lyfleysu og var þeim fylgt eftir í 18 mánuði. Í hópi þeirra sjúklinga, sem voru meðhöndlaðir með 100 mg/dag lengdist líftími marktækt samanborið við þá sem fengu lyfleysu. Áhrif 50 mg/dag af rílúzóli voru ekki áberandi marktækt frábrugðin lyfleysu og áhrifin af 200 mg/dag voru að verulegu leyti sambærileg við 100 mg/dag. Líftími var að miðgildi nærri 16,5 mánuðir hjá þeim, sem fengu 100 mg/dag af rílúzóli, en hins vegar 13,5 mánuðir hjá þeim, sem fengu lyfleysu.

Í samanburðarrannsókn, sem hönnuð var til að meta verkun og öryggi af notkun rílúzóls hjá sjúklingum á síðari stigum sjúkdómsins var munur á líftíma og hreyfisamhæfingu ekki marktækt frábrugðin hjá þeim, sem voru meðhöndlaðir með rílúzóli og þeim, sem fengu lyfleysu. Í þessari rannsókn var öndunarrýmd (vital capacity) flestra sjúklinganna innan við 60%.

204 sjúklingum var skipt af handahófi í tvíblindri samanburðarrannsókn, þar sem markmiðið var að rannsaka verkun og öryggi hjá japönskum sjúklingum. Skammtur var annað hvort 100 mg af rílúzóli/dag (50 mg tvisvar sinnum á dag) eða lyfleysa. Sjúklingunum var fylgt eftir í 18 mánuði. Í þessari rannsókn var verkun metin eftir því hvort sjúklingar gætu gengið óstuddir, skerðingu á hreyfigetu handleggja, barkaraufun, þörf á notkun öndunarvélar, næringu í gegnum magaslöngu eða andlátí. Líf án barkaraufunar var ekki marktækt lengra hjá sjúklingum, sem fengu rílúzól í samanburði við þá, sem fengu lyfleysu. Möguleikar þessarar rannsóknar til að greina mun á milli sjúklingahópa voru hins vegar litlir. Safngreining (meta-analysis), sem náði til þessarar rannsóknar og einnig þeirra, sem nefndar eru hér að framan, sýnir að áhrifin á líftíma eru ekki eins greinileg hjá þeim, sem fengu rílúzól í samanburði við þá, sem fengu lyfleysu, enda þótt munur á þessum tveimur hópum væri tölfræðilega marktækur.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf rílúzóls hafa verið metin hjá heilbrigðum körlum eftir inntöku eins 25 til 300 mg skammts og eftir endurtekna skammta, 25 – 100 mg tvisvar sinnum á dag. Plasmaþéttni hækkar línulega með skammti og lyfjahvörf eru óháð skammti. Við endurtekna skammta (10 daga meðferð með 50 mg af rílúzóli tvisvar sinnum á dag) verður uppsöfnun af rílúzóli á óbreyttu formi í blóði um tvöföld og stöðug þéttni næst innan 5 daga.

Frásog

Rílúzóll frásogast hratt eftir inntöku og næst hámarksþéttni í plasma eftir 60 til 90 mín. (C_{\max} = 173 ± 72 (SD) ng/ml). Um 90% af gefnum skammti frásogast og aðgengi er $60 \pm 18\%$.

Þegar rílúzóll er tekið með fituríkri máltíð dregur úr frásogshraða og frásogi (C_{\max} lækkar um 44% og AUC um 17%).

Dreifing

Rílúzóll dreifist mikið um allan líkamann og sýnt hefur verið fram á að það fer yfir blóð-heilaþröskuldinn. Dreifingarrúmmál rílúzóls er um 245 ± 69 l (3,4 l/kg). Próteinbinding rílúzóls er um 97% og binding er aðallega við albúmín og lípóprótein.

Umbrot

Óbreytt rílúzóll er aðalefnið í plasma og umbrotnar að mestum hluta fyrir tilstilli cýtókróm P450 og tengist síðan glúkúrónsýru. *In vitro* rannsóknir á sýnum úr mannalífur sýndu, að cýtókróm P450 1A2 er aðal ísóenzímið í umbroti rílúzóls. Umbrotsefnin, sem greinst hafa í þvagi, eru þrjár fenólafleiður, ein ureidó-afleiða og óbreytt rílúzóll.

Aðalumbrot rílúzóls hefst með oxun fyrir tilstilli cýtókróm P450 1A2, en við það myndast N-hýdroxý-rílúzóll (RPR112512), sem er aðal virka umbrotsefni rílúzóls. Þetta umbrotsefni binst glúkúróníði hratt og myndar O- og N-glúkúróníð.

Brotthvarf

Helmingunartími brotthvarfs er frá 9 til 15 klst. Brotthvarf rílúzóls verður aðallega í þvagi. Heildarmagn sem skilst út með þvagi er um 90% af gefnum skammti. Glúkúrónsambönd eru meira en 85% af umbrotsefnunum í þvagi. Aðeins 2% af rílúzólskammti finnst í þvagi á óbreyttu formi.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Eftir inntöku eins 50 mg skammts af rílúzólli hefur ekki fundist marktækur munur á lyfjahvarfastuðlum hjá sjúklingum með í meðallagi til alvarlega langvarandi skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun milli 10 og 50 ml/mín.) í samanburði við heilbrigða sjálfboðaliða.

Aldraðir

Endurtekin gjöf rílúzóls (4,5 daga meðferð með 50 mg af rílúzólli tvisvar sinnum á dag) hafði engin áhrif á lyfjavörf hjá öldruðum (>70 ára).

Skert lifrarstarfsemi

Eftir inntöku á einum 50 mg skammti af rílúzólli eykst AUC u.þ.b. 1,7-falt hjá sjúklingum með vægt langvarandi skerta lifrarstarfsemi og um 3-falt hjá sjúklingum með í meðallagi langvarandi skerta lifrarstarfsemi.

Kynþáttur

Í klínískri rannsókn sem var gerð til að meta lyfjavörf rílúzóls og umbrotsefnis þess N-hýdroxýrílúzóls eftir endurtekna gjöf um munn tvisvar á sólarhring í 8 daga í 16 heilbrigðum Japönum og 16 hvítum fullorðnum karlmönnum reyndist útsetning rílúzóls vera lægri í Japönunum (C_{\max} 0,85 [90% CI 0,68-1,08] og AUC_{inf} 0,88 [90% CI 0,69-1,13]) og útsetning umbrotsefnisins reyndist svipuð. Klínísk þýðing þessara niðurstaðna er ekki ljós.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Rílúzóll sýndi engin krabbameinsvaldandi áhrif í rottum eða músunum.

Hefðbundnar prófanir á eituráhrifum rílúzóls á erfðaefti voru neikvæðar. Jákvæðar niðurstöður komu fram í tveimur prófunum *in vitro* sem gerðar voru á aðal virka umbrotsefti rílúzóls. Ítarlegar prófanir í sjö öðrum hefðbundnum stöðluðum *in vitro* eða *in vivo* rannsóknum leiddu ekki í ljós nein eituráhrif umbrotseftisins á erfðaefti. Á grundvelli þessara upplýsinga og með hliðsjón af neikvæðum rannsóknum á krabbameinsvaldandi áhrifum rílúzóls á mýs og rottur, er ekki talið að eituráhrif þessa umbrotseftis á erfðaefti skipti neinu máli fyrir menn.

Lækkun gilda rauðra blóðkorna og/eða breytingar á lifrargildum komu í ljós án þess að tengsl væru milli niðurstaðna úr rannsóknum á meðalbráðum og langtíma eituráhrifum í rottum og öpum. Rauðalosblóðleysi (haemolytic anaemia) kom fram í hundum.

Í einni rannsókn á eituráhrifum kom fram, að gulbú (*copora lutea*) skorti oftast í eggjastokkum rotta, sem meðhöndlaðar höfðu verið með lyfinu í samanburði við þær, sem ekki höfðu fengið lyfið. Þessara einkenna hefur hvorki orðið vart í neinni annarri rannsókn né í öðrum dýrategundum.

Framangreind áhrif komu öll í ljós eftir skammta, sem voru 2 – 10 sinnum hærra en 100 mg/dag, sem er skammtur ætlaður mönnum.

Hjá unगाfullum rottum hefur flutningur ¹⁴C-rílúzóls yfir fylgju til fósturs komið fram. Í rottum lækkaði rílúzóll þungunarhlutfall og fjölda hreiðrana við útsetningu sem var a.m.k. tvöföld altæk (systemic) útsetning hjá mönnum við ráðlagða skammta. Vanskapnaður hefur ekki komið fram í æxlunarrannsóknum á dýrum.

Hjá mjólkandi rottum hefur ¹⁴C-rílúzóll fundist í mjólk.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefti

Kjarni

Vatnsfrítt kalsíumfosfat tvíbasískt
Örkristallaður sellulósi
Vatnsfrí kísilkvoða
Magnesíumsterat
Kroskaramellósunatríum

Húðun

Hýprómellósa
Makrógól 6000
Títantvíoxíð (E 171)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Töflum er pakkað í ógegnsæjar PVC/álþynnur.
Hver pakkning inniheldur 28, 56, 98, 112 eða 168 töflur.
Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Tékkland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 07. maí 2012
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 09. janúar 2017

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Á ekki við

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Riluzole Zentiva 50 mg filmuhúðaðar töflur
ríluzól

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 50 mg af ríluzóli.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

56 filmuhúðaðar töflur
28 filmuhúðaðar töflur
98 filmuhúðaðar töflur
112 filmuhúðaðar töflur
168 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Tékkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Riluzole Zentiva

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
PVC/ÁLPYNNUR**

1. HEITI LYFS

Riluzole Zentiva 50 mg filmhúðaðar töflur
Rílúzól

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Zentiva k.s.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Riluzole Zentiva 50 mg filmuhúðaðar töflur rílúzól

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Riluzole Zentiva og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Riluzole Zentiva
3. Hvernig nota á Riluzole Zentiva
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Riluzole Zentiva
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Riluzole Zentiva og við hverju það er notað

Hvað Riluzole Zentiva er

Virka efnið í Riluzole Zentiva er rílúzól sem verkar á taugakerfið.

Við hverju er Riluzole Zentiva notað

Riluzole Zentiva er notað hjá sjúklingum með hliðarstrengjahersli (amyotrophic lateral sclerosis (ALS)).

Hliðarstrengjahersli (ALS) er hreyfitaugasjúkdómur þar sem eyðilegging taugafrumnanna sem senda taugaboð til vöðva leiðir til slappleika, vöðvarýrnunar og lömunar.

Eyðilegging taugafrumna í hreyfitaugasjúkdómum getur verið af völdum of mikils glútamats (boðefni) í heila og mænu. Riluzole Zentiva stöðvar losun glútamats og getur þetta átt þátt í að koma í veg fyrir að taugafrumurnar skaðist.

Læknirinn getur veitt þér frekari upplýsingar um hliðarstrengjahersli (ALS) og af hverju þér hefur verið ávísað þessu lyfi.

2. Áður en byrjað er að nota Riluzole Zentiva

Ekki má taka Riluzole Zentiva:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir rílúzóli eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6),
- ef þú ert með lifrarsjúkdóm eða óeðlilega fjölgun ákveðinna lifrarhvata (transamínasa) í blóði,
- ef þú ert barnshafandi eða með barn á brjósti.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Riluzole Zentiva er notað.

- ef þú ert með einhvern **lifrarkvilla**: húð eða augnhvíta hefur litast gul (gula), útbreiddur kláði, ógleði, uppköst
- ef **nýrun** starfa ekki rétt
- ef þú ert með **hita**: það gæti verið vegna fækkunar hvítra blóðkorna sem geta valdið aukinni hættu á sýkingu

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig eða ef þú ert ekki viss, segðu læknum frá því, hann mun ákveða hvað skal gera

Börn og unglingar

Ef þú ert yngri en 18 ára er notkun Riluzole Zentiva ekki ráðlögð þar sem engar upplýsingar liggja fyrir hjá þessum sjúklingahópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Riluzole Zentiva

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga, brjóstagið og frjósemi

Þú mátt **EKKI** taka Riluzole Zentiva ef þú ert barnshafandi eða heldur að þú sért barnshafandi eða ef þú ert með barn á brjósti.

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en Riluzole Zentiva er notað.

Akstur og notkun véla

Þú mátt aka bíl eða nota vélar nema ef þú finnur fyrir sundli eða vægum svima eftir að þú tekur lyfið.

3. Hvernig nota á Riluzole Zentiva

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur er ein tafla tvisvar sinnum á sólarhring.

Taka skal töflurnar inn á 12 klst. fresti og alltaf á sama tíma dagsins hvern dag (t.d. á morgnana og á kvöldin).

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú hefur tekið of margar töflur inn fyrir slysi áttu tafarlaust að hafa samband við lækinn eða næstu bráðamóttöku.

Ef gleymist að taka Riluzole Zentiva

Ef þú gleymir að taka töflu skalt þú sleppa þeim skammti algjörlega og taka næstu töflu á venjulegum tíma.

Ekki á að taka tvöfaldan skammt til að bæta upp fyrir töflu sem gleymst hefur að taka.

Leitaðu til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

MIKILVÆGT

Segðu læknum samstundis frá því

- ef þú færð **hita** þar sem Riluzole Zentiva getur valdið fækkun hvítra blóðkorna. Hugsanlega mun lækurinn taka blóðsýni til að mæla fjölda hvítra blóðkorna, sem eru mikilvæg í baráttu við sýkingar).
- ef þú finnur fyrir eftirfarandi einkennum: gulleit litun húðar eða augnhvítu (gula), útbreiddur kláði, ógleði, uppköst, þar sem þetta geta verið einkenni **lifrarsjúkdóms** (lifrabólgu). Hugsanlegt er að lækurinn taki blóðsýni reglulega meðan þú tekur Riluzole Zentiva til að vera viss um að þetta gerist ekki.
- ef þú færð hósta eða finnur fyrir öndunarerfiðleikum, því það gæti verið einkenni um lungnasjúkdóm (kallaður millivefslungnasjúkdómur).

Aðrar aukaverkanir

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum) af völdum Riluzole Zentiva eru:

- þreyta
- ógleði
- hækun ákveðinna lifrabólga (transamínasa).

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum) af völdum Riluzole Zentiva eru:

- | | | |
|---------------|-----------------------|---------------|
| - sundl | - dofi í kringum munn | - uppköst |
| - syfja | - hraður hjartsláttur | - niðurgangur |
| - höfuðverkur | - kviðverkir | - verkur |

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum) af völdum Riluzole Zentiva eru:

- blóðleysi
- ofnæmi
- bólga í brisirtli (brísbólga).

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- útbrot

Tilkynning aukaverkana

Látið lækurinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi** sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Riluzole Zentiva

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og á þynnunum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluáæstæður lyfsins.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Riluzole Zentiva inniheldur

- Virka innihaldsefnið er ríluzól.
- Önnur innihaldsefni eru:
Kjarni: Vatnsfrítt tvíbasískt kalsíumfosfat, örkrístallaður sellulósi, vatnsfrí kísilkvoða, magnesíumsterat, kroskaramellósanatríum.
Húðun: Hýprómellósa, makrógól 6000, títantvíoxíð (E171).

Lýsing á útliti Riluzole Zentiva og pakkningastærðir

Töflurnar eru filmuhúðaðar, hylkjalaga og hvítar. Hver tafla inniheldur 50 mg af ríluzóli og er merkt með „RPR 202“ á annarri hliðinni.

Riluzole Zentiva er fáanlegt í pakkningum með 28, 56, 98, 112 eða 168 töflum til inntöku. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Tékkland

Framleiðendur

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er frekari upplýsinga um lyfið.

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
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

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.

VIÐAUKI IV

VÍSINDALEGAR NIÐURSTÖÐUR OG ÁSTÆÐUR FYRIR BREYTINGUM Á SKILMÁLUM MARKAÐSLEYFISINS

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir rílúzól eru vísindalegar niðurstöður CHMP svohljóðandi:

Í ljósi fyrirliggjandi upplýsinga um útbrot úr aukaverkanatilkyningum þar sem í sumum tilfellum er um að ræða náið tímaháð samband, einkenni sem gengu til baka þegar notkun lyfsins var hætt og/eða einkenni sem komu aftur þegar meðferð var hafin að nýju, hefur PRAC komist að þeirri niðurstöðu að orsakasamband milli rílúzóls og útbrot sé að minnsta kosti raunhæfur möguleiki og að lyfjaupplýsingar fyrir lyf sem innihalda rílúzól skuli uppfærðar í samræmi við þetta.

CHMP er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir rílúzól telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu, sem inniheldur rílúzól, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfisins skuli breytt.