

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Riluzole Zentiva 50 mg tabletki powlekane

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każda tabletki powlekana zawiera 50 mg ryluzolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletki powlekane

Tabletki białe, o kształcie kapsułki, z wytłoczonym napisem „RPR 202” na jednej stronie.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Produkt leczniczy Riluzole Zentiva wskazany jest w celu przedłużenia życia lub opóźnienia konieczności mechanicznej wentylacji u pacjentów ze stwardnieniem zanikowym bocznym (SLA–*Sclerosis Lateralis Amyotrophica*).

W badaniach klinicznych wykazano, że produkt leczniczy Riluzole Zentiva przedłuża czas przeżycia u pacjentów z SLA (patrz punkt 5.1). Jako przeżycie zdefiniowano stan, w którym pacjent żył bez intubacji w celu wentylacji mechanicznej i bez tracheotomii.

Brak dowodów, by Riluzole Zentiva wywierała działanie lecznicze na czynności motoryczne, czynność płuc, drżenia włókienkowe, siłę mięśniową oraz objawy motoryczne. Nie wykazano skuteczności produktu Riluzole Zentiva w późnych stadiach SLA.

Badania skuteczności i bezpieczeństwa produktu Riluzole Zentiva przeprowadzono tylko w przypadku SLA. Dlatego też nie należy stosować produktu Riluzole Zentiva u pacjentów z jakimikolwiek innymi chorobami neuronu ruchowego.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Leczenie produktem Riluzole Zentiva może być rozpoczęte jedynie przez lekarza specjalistę posiadającego doświadczenie w leczeniu chorób neuronu ruchowego.

#### Dawkowanie

Zalecana dobowy dawka u dorosłych i osób w podeszłym wieku wynosi 100 mg (50 mg co 12 godzin).

Nie należy oczekiwać zwiększenia skuteczności po zastosowaniu większych dawek.

#### Szczególne grupy chorych

##### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie zaleca się stosowania produktu Riluzole Zentiva u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, ponieważ nie prowadzono badań z dawkowaniem wielokrotnym w tej grupie chorych (patrz punkt 4.4).

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Dane farmakokinetyczne wskazują, że nie ma specjalnych zaleceń odnośnie stosowania produktu Riluzole Zentiva u chorych z tej populacji.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Patrz punkt 4.3, punkt 4.4 i punkt 5.2.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie zaleca się stosowania produktu Riluzole Zentiva u dzieci i młodzieży, ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności ryluzolu u dzieci i młodzieży ze zwyrodnieniowymi chorobami układu nerwowego.

#### Sposób podawania

Doustnie

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, wymienioną w punkcie 6.1

Choroba wątroby lub zwiększenie aktywności aminotransferaz trzykrotnie powyżej górnej granicy wartości prawidłowych.

Stosowanie u pacjentek w ciąży lub karmiących piersią.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Zaburzenia czynności wątroby:

Należy zachować ostrożność przepisując ryluzol pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby w wywiadzie lub pacjentom z nieznacznym zwiększeniem aktywności aminotransferaz w surowicy (aktywność AlAT; AspAT - do trzykrotnej wartości górnej granicy wartości prawidłowych), stężenia bilirubiny i(lub) aktywności gammaglutamylotransferazy (GGT). Przekroczenie prawidłowych wartości wykazane w kilku próbach czynności wątroby (szczególnie zwiększone stężenie bilirubiny) powinno wykluczyć zastosowanie ryluzolu (patrz punkt 4.8).

Ze względu na ryzyko wystąpienia zapalenia wątroby przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia ryluzolem należy oznaczać aktywność aminotransferaz w surowicy, łącznie z aktywnością AlAT. Aktywność AlAT należy oznaczać co miesiąc w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia, co 3 miesiące przez pozostałą część pierwszego roku leczenia i okresowo – później. U pacjentów, u których aktywność AlAT uległa zwiększeniu, należy oznaczać ją częściej.

Leczenie ryluzolem należy przerwać, jeśli aktywność AlAT pięciokrotnie przekroczy górną granicę wartości prawidłowych. Dotychczas brak doświadczenia ze zmniejszeniem dawki ryluzolu lub ponownym jego podaniem pacjentom, u których aktywność AlAT zwiększyła się pięciokrotnie powyżej górnej granicy wartości prawidłowych. W tej sytuacji nie zaleca się ponownego podawania ryluzolu pacjentom.

#### Neutropenia

Pacjentów należy uprzedzić, by zgłaszali lekarzowi wszelkie choroby przebiegające z gorączką. Pojawienie się gorączki jest wskazówką dla lekarza do zlecenia określenia liczby krwinek białych i odstawienia ryluzolu, jeśli wystąpiła neutropenia (patrz punkt 4.8).

## Choroby śródmiąższowe płuc

U chorych otrzymujących ryluzol opisywano przypadki chorób śródmiąższowych płuc, które niekiedy miały ciężki przebieg (patrz punkt 4.8). W razie pojawienia się objawów ze strony układu oddechowego w postaci suchego kaszlu i (lub) duszności należy wykonać zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej. Jeśli badanie wykaże zmiany wskazujące na śródmiąższową chorobę płuc (np. obustronne rozlane zacienienia miąższu płuc), należy natychmiast zaprzestać podawania ryluzolu. W większości opisanych przypadków objawy ustąpiły po zaprzestaniu podawania produktu leczniczego i wdrożeniu leczenia objawowego.

## Zaburzenia czynności nerek

Nie prowadzono badań z dawkami wielokrotnymi u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

### **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

Nie prowadzono badań klinicznych mających na celu ustalenie interakcji ryluzolu z innymi produktami leczniczymi.

Badania *in vitro* z zastosowaniem frakcji mikrosomalnych wątroby ludzkiej sugerują, że cytochrom CYP 1A2 jest głównym izoenzymem biorącym udział w początkowej fazie przemian oksydacyjnych ryluzolu. Inhibitory CYP 1A2 (jak kofeina, diklofenak, diazepam, nicergolina, klomipramina, imipramina, fluwoksamina, fenacetyna, teofilina, amitryptylina i chinolony) mogą zwalniać szybkość eliminacji ryluzolu, podczas gdy induktory CYP 1A2 (np. dym papierosowy, żywność pieczona na węglu, ryfampicyna i omeprazol) mogą przyspieszać eliminację ryluzolu.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Riluzole Zentiva jest przeciwwskazany do stosowania w ciąży (patrz punkt 4.3 oraz 5.3). Brak doświadczenia klinicznego w zastosowaniu ryluzolu u kobiet w ciąży.

#### Karmienie piersią

Riluzole Zentiva jest przeciwwskazany u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.3 oraz 5.3). Nie wiadomo, czy ryluzol jest wydzielany z mlekiem kobiecym.

#### Płodność

W badaniach płodności wykazano u szczurów niewielkie zaburzenia zdolności rozrodczych i płodności po dawce 15 mg/kg mc./dobę (czyli większej niż zalecana dawka lecznicza), co wiązało się prawdopodobnie z działaniem uspokajającym i nasennym.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.**

Należy ostrzec pacjentów o możliwości wystąpienia zawrotów głowy i uczucia wirowania oraz doradzić im, by nie prowadzili pojazdów mechanicznych ani nie obsługiwali maszyn, jeśli te objawy wystąpią.

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu leku na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

## 4.8 Działania niepożądane

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach III fazy przeprowadzonych u pacjentów z SLA leczonych ryluzolem najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: osłabienie, nudności i nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby.

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane wymienione poniżej uszeregowane są według częstości występowania przy zastosowaniu następującej konwencji: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

	<i>Bardzo często</i>	<i>Często</i>	<i>Niezbyt często</i>	<i>Nieznana</i>
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			niedokrwistość	ostra neutropenia (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia układu immunologicznego			reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy	
Zaburzenia układu nerwowego		ból głowy, zawroty głowy, parestezje wokół ust i senność		
Zaburzenia serca		tachykardia		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			choroba śródmiąższowa płuc (patrz punkt 4.4)	
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności	biegunka, ból brzucha, wymioty	zapalenie trzustki	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				wysypka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby			zapalenie wątroby
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	osłabienie	ból		

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### *Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*

Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej występowało zwykle w ciągu 3 miesięcy po rozpoczęciu leczenia ryluzolem; zazwyczaj miało przejściowy charakter, a w trakcie leczenia, po 2 do 6 miesiącach, aktywność zmniejszała się do poziomu poniżej dwukrotnej wartości górnej granicy wartości prawidłowych. Ta zwiększona aktywność mogła być związana z żółtaczką. U pacjentów (n=20) z badań klinicznych, ze zwiększoną aktywnością aminotransferazy alaninowej do poziomu powyżej pięciokrotnej wartości górnej granicy wartości prawidłowych, leczenie przerwano i w

większości przypadków aktywność wracała do poziomu poniżej dwukrotnej wartości górnej granicy wartości prawidłowych w ciągu 2 do 4 miesięcy (patrz punkt 4.4).

Wyniki badania wskazują, że u pacjentów pochodzący z Azji częściej występują nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby – u 3,2% (194/5995) pacjentów pochodzących z Azji i 1,8% (100/5641) pacjentów rasy kaukaskiej.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem **krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V**.

### **4.9 Przedawkowanie**

Obserwowano w pojedynczych przypadkach objawy neurologiczne i psychiatryczne, ostrą, toksyczną encefalopatię z osłupieniem, śpiączką oraz methemoglobinemię.

W przypadku przedawkowania zaleca się leczenie objawowe i podtrzymujące.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki wpływające na układ nerwowy, kod ATC N07XX02.

#### Mechanizm działania

Chociaż patogeneza stwardnienia zanikowego bocznego nie została całkowicie wyjaśniona, uważa się, że za śmierć komórki w tej chorobie odpowiedzialny jest glutaminian (podstawowy neuroprzebieżnik pobudzający w ośrodkowym układzie nerwowym).

Przypuszcza się, że ryluzol działa przez hamowanie procesów przebiegających z udziałem glutaminianu. Mechanizm działania nie jest jasny.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W badaniu klinicznym 155 pacjentów przydzielono losowo do dwóch grup, otrzymujących ryluzol w dawce 100 mg/dobę (50 mg dwa razy na dobę) lub placebo i obserwowano ich przez 12 do 21 miesięcy. Czas przeżycia, zdefiniowany w punkcie 4.1, ulegał znacznemu wydłużeniu u pacjentów, którym podawano ryluzol w porównaniu z pacjentami, którym podawano placebo. Średni czas przeżycia wyniósł 17,7 miesięcy w porównaniu z 14,9 miesiącami w grupie placebo.

W badaniu mającym na celu ustalenie optymalnego dawkowania, 959 pacjentów ze stwardnieniem zanikowym bocznym przydzielono losowo do jednej z czterech grup: ryluzol 50, 100, 200 mg/dobę lub placebo. Obserwacja trwała 18 miesięcy. W grupie otrzymującej ryluzol w dawce 100 mg/dobę przeżycie było znacząco dłuższe w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymywali placebo. Wpływ dawki 50 mg/dobę nie był statystycznie istotny w porównaniu z placebo, a działanie dawki 200 mg/dobę było porównywalne do działania dawki 100 mg/dobę. Średni czas przeżycia wyniósł 16,5 wobec 13,5 miesiąca odpowiednio dla dawki 100 mg/dobę i placebo.

W badaniu z zastosowaniem grup równoległych, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo ryluzolu u pacjentów w późnych stadiach choroby, czas przeżycia i czynności motoryczne nie różniły się istotnie od placebo. W badaniu tym u większości pacjentów pojemność życiowa płuc była mniejsza niż 60%.

W badaniu kontrolowanym placebo, z podwójnie ślepą próbą, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo ryluzolu u pacjentów japońskich, 204 pacjentów przydzielono losowo do grup otrzymujących ryluzol w dawce 100 mg/dobę (50 mg 2 razy na dobę) albo placebo. Obserwacja trwała 18 miesięcy. W badaniu tym skuteczność oceniano na podstawie niezdolności do samodzielnego chodzenia, utraty czynności kończyn górnych, tracheostomii, konieczności zastosowania sztucznej wentylacji, odżywiania za pomocą zgłębnika dożołądkowego lub śmierci. Czas przeżycia bez konieczności tracheostomii u pacjentów otrzymujących ryluzol nie różnił się istotnie od placebo. Jednakże znaczenie tego badania w odniesieniu do wykrycia różnic w grupach badanych było małe. Metaanaliza obejmująca to badanie i badania opisane wyżej wykazały mniej wyraźny wpływ ryluzolu na czas przeżycia w porównaniu z placebo, choć różnice nadal były istotne statystycznie.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Farmakokinetykę ryluzolu oceniano u zdrowych ochotników, mężczyzn, po jednorazowym doustnym podaniu dawek 25 do 300 mg i po podaniu wielokrotnym dawek 25 do 100 mg dwa razy na dobę. Stężenia w osoczu zwiększają się proporcjonalnie do dawki, a profil farmakokinetyczny leku jest niezależny od dawki. Po podaniu wielokrotnym (podawanie przez 10 dni dawki 50 mg dwa razy na dobę) stężenie nie zmienionego ryluzolu w osoczu jest około 2-krotnie większe niż po podaniu jednorazowym, a stan stacjonarny osiągnąony jest w czasie krótszym niż 5 dni.

### Wchłanianie

Po podaniu doustnym ryluzol jest szybko wchłaniany, a stężenie maksymalne osiągnąone jest w ciągu 60 do 90 minut ( $C_{max} = 173 \pm 72$  (SD) ng/ml). Wchłonięciu ulega około 90% dawki, a bezwzględna biodostępność leku wynosi  $60 \pm 18\%$ .

Szybkość i stopień wchłaniania ulega zmniejszeniu, jeśli ryluzol podawany jest z posiłkiem bogatym w tłuszcze (zmniejszenie  $C_{max}$  o 44%, zmniejszenie AUC o 17%).

### Dystrybucja

Ryluzol ulega intensywnej dystrybucji w całym organizmie i przenika przez barierę krew – mózg. Objętość dystrybucji wynosi około  $245 \pm 69$  l (3,4 l/kg). Związek wiąże się z białkami w około 97%, głównie z albuminą i lipoproteinami.

### Metabolizm

Głównym związkiem w osoczu jest nie zmieniony ryluzol. Jest on szybko metabolizowany przez cytochrom P450, a następnie sprzęgany z kwasem glukuronowym. Badania *in vitro* z zastosowaniem produktów wątroby ludzkiej wykazały, że cytochrom P450 1A2 jest głównym izoenzymem biorącym udział w metabolizmie ryluzolu. Metabolity zidentyfikowane w moczu to trzy pochodne fenolowe, jedna ureidopochodna i niezmieniony ryluzol.

Głównym szlakiem metabolicznym ryluzolu jest początkowe utlenianie przy udziale cytochromu P450 1A2 do N-hydroksyryluzolu (RPR 112512), głównego metabolitu ryluzolu. Jest on następnie szybko sprzęgany z kwasem glukuronowym do O- i N-glukuronidów.

### Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi od 9 do 15 godzin. Ryluzol wydalą się głównie z moczem; w moczu wydalą się około 90% dawki, w tym ponad 85% w postaci glukuronidów. Jedynie 2% ryluzolu wydalą się z moczem w postaci niezmienionej.

## Szczególne grupy pacjentów

### *Zaburzenia czynności nerek*

Po jednorazowej dawce doustnej wynoszącej 50 mg ryluzolu nie obserwuje się istotnych różnic w parametrach farmakokinetycznych u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim, przewlekłym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny wynosi od 10 do 50 ml /min) i zdrowych ochotników.

### *Osoby w podeszłym wieku*

U pacjentów w podeszłym wieku (> 70 lat) parametry farmakokinetyczne ryluzolu po podaniu wielokrotnym (podawanie dawki 50 mg 2 razy na dobę przez 4,5 dnia) nie ulegają zmianie.

### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z łagodnym, przewlekłym zaburzeniem czynności wątroby wartość AUC ryluzolu po doustnym podaniu pojedynczej dawki 50 mg zwiększa się około 1,7-krotnie oraz 3-krotnie - u pacjentów z umiarkowanym, przewlekłym zaburzeniem czynności wątroby.

### *Rasa*

Badanie kliniczne przeprowadzone w celu oceny farmakokinetyki ryluzolu i jego metabolitu N-hydroksyryluzolu po wielokrotnym podaniu doustnym dwa razy na dobę przez 8 dni u 16 zdrowych Japończyków i 16 dorosłych mężczyzn rasy kaukaskiej wykazało w grupie Japończyków mniejszą ekspozycję na ryluzol ( $C_{max}$  0,85 [90% CI 0,68-1,08] i  $AUC_{inf}$  0,88 [90% CI 0,69-1,13]) i podobną ekspozycję na metabolit. Znaczenie kliniczne tych wyników nie jest znane.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

U myszy i szczurów ryluzol nie wykazał potencjału rakotwórczego.

Standardowe testy nie wykazały genotoksyczności ryluzolu. W badaniach głównego czynnego metabolitu otrzymano wyniki pozytywne w dwóch testach *in vitro*. Szerokie badania z zastosowaniem siedmiu innych testów *in vitro* lub *in vivo* nie wykazały działania genotoksycznego metabolitu. Na podstawie otrzymanych danych oraz po uwzględnieniu negatywnych wyników badań rakotwórczości ryluzolu u myszy i szczurów uznano, że genotoksyczne działanie tego metabolitu nie ma istotnego znaczenia dla człowieka.

W badaniach toksyczności podostrej i przewlekłej u szczurów i małp stwierdzono niejednorodne zmniejszenie liczby krwinek czerwonych i (lub) zmianę parametrów czynnościowych wątroby. U psów obserwowano niedokrwistość hemolityczną.

W badaniach toksyczności po podaniu pojedynczym, w jajnikach samic szczurów obserwowano częstszy brak ciała żółtego niż u samic z grup kontrolnych. Tej odosobnionej obserwacji nie odnotowano w żadnym innym badaniu ani u żadnego innego gatunku zwierząt.

Wszystkie wymienione zmiany występowały po dawkach 2–10-krotnie większych niż dawka lecznicza stosowana u ludzi, wynosząca 100 mg/dobę.

U ciężarnych szczurów stwierdzono przenikanie ryluzolu znakowanego  $^{14}C$  przez łożysko do płodu. Ryluzol zmniejszał współczynnik ciąży i liczbę implantacji u szczurów po zastosowaniu dawek co najmniej dwukrotnie większych niż dawki lecznicze stosowane u ludzi. W badaniach wpływu na reprodukcję u zwierząt nie obserwowano wad rozwojowych.

W mleku karmiących samic szczura wykryto ryluzol znakowany  $^{14}C$ .



## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń

Wapnia wodorofosforan (bezwodny)  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Krzemu dwutlenek koloidalny  
Magnezu stearynian  
Kroskarmeloza sodowa

#### Otoczka

Hypromeloza  
Makrogol 6000  
Tytanu dwutlenek (E 171)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Tabletki pakowane są w nieprzezroczyste blistry z folii PCV/Aluminium, umieszczone w tekturowym pudełku.

Każde opakowanie zawiera 28, 56, 98, 112 lub 168 tabletek (4 blistry po 14 tabletek).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania.**

Brak specjalnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 07 maja 2012

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09 stycznia 2017

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan Zarządzania Ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Nie dotyczy.

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**TEKTUROWE PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Riluzole Zentiva 50 mg tabletki powlekane  
ryluzol

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)**

Każda tabletki powlekana zawiera 50 mg ryluzolu

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

56 tabletek powlekanych  
28 tabletek powlekanych  
98 tabletek powlekanych  
112 tabletek powlekanych  
168 tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Riluzole Zentiva

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:



**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER PVC/ALUMINIUM**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Riluzole Zentiva 50 mg tabletki powlekane  
ryluzol

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Zentiva k.s.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

**4. NUMER SERII**

Nr serii

**5. INNE**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

### Riluzole Zentiva 50 mg tabletki powlekane ryluzol

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Riluzole Zentiva i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Riluzole Zentiva
3. Jak stosować lek Riluzole Zentiva
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Riluzole Zentiva
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek Riluzole Zentiva i w jakim celu się go stosuje

##### Co to jest lek Riluzole Zentiva

Substancją czynną wchodzącą w skład leku Riluzole Zentiva jest ryluzol, który działa na układ nerwowy.

##### W jakim celu stosuje się Riluzole Zentiva

Riluzole Zentiva jest stosowany u pacjentów ze stwardnieniem zanikowym bocznym.

Stwardnienie zanikowe boczne jest postacią choroby neuronów motorycznych, w której atakowanie komórek nerwowych odpowiedzialnych za przekazywanie informacji do mięśni prowadzi do osłabienia, zaniku mięśni i porażenia.

Niszczenie komórek nerwowych w chorobie neuronów motorycznych może być spowodowane zbyt dużą ilością glutaminianu (przekaźnika nerwowego) w mózgu i rdzeniu kręgowym. Riluzole Zentiva hamuje uwalnianie glutaminianu i może to być pomocne w zapobieganiu niszczenia komórek nerwowych.

Należy zwrócić się do lekarza w celu uzyskania szerszych wyjaśnień o stwardnieniu zanikowym bocznym i na temat przyczyny przepisania leku dla pacjenta.

#### 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Riluzole Zentiva

##### Kiedy nie zażywać leku Riluzole Zentiva

- jeśli u pacjenta stwierdzono **uczulenie** na ryluzol lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku, wymieniony w punkcie 6
- jeśli u pacjenta występuje **choroba wątroby** lub zwiększona aktywność niektórych enzymów wątrobowych (aminotransferaz) we krwi,

- jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią.

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed rozpoczęciem stosowania leku **Riluzole Zentiva** należy omówić to z lekarzem:

- jeśli u pacjenta występują jakiegokolwiek **problemy z wątrobą**: zażółcenie skóry lub białkówki oka (żółtaczka), swędzenie ciała, nudności, wymioty;
- jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności **nerek**;
- jeśli pacjent ma **gorączkę**: może to oznaczać za małą liczbę białych krwinek, co może powodować zwiększone ryzyko zakażenia;
- 

**Jeśli którakolwiek z wyżej wymienionej informacji dotyczy pacjenta lub pacjent nie jest tego pewny, powinien skontaktować się z lekarzem prowadzącym, który zdecyduje, co należy zrobić.**

### **Dzieci i młodzież**

Jeśli pacjent ma mniej niż 18 lat, stosowanie leku Riluzole Zentiva nie jest zalecane, ponieważ nie ma informacji dotyczących tej grupy chorych.

### **Lek Riluzole Zentiva a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

### **Ciąża, karmienie piersią i płodność**

Pacjentce NIE wolno zażywać leku Riluzole Zentiva, jeśli jest w ciąży lub podejrzewa, że jest w ciąży, lub jeśli karmi piersią.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn**

Można prowadzić samochód lub posługiwać się narzędziami, lub obsługiwać maszyny, jeśli nie występuje uczucie wirowania lub uczucie pustki w głowie po przyjęciu tego leku.

## **3. Jak stosować lek Riluzole Zentiva**

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka

Zwykle stosowana dawka, to jedna tabletką dwa razy w ciągu doby

Tabletki należy przyjmować doustnie, co 12 godzin, o tej samej porze każdego dnia (np. rano i wieczorem).

### **Zażycie większej niż zalecana dawki leku Riluzole Zentiva**

Jeśli pacjent zażyje większą liczbę tabletek niż zalecana, powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem lub najbliższym oddziałem przypadków nagłych szpitala.

### **Pominięcie zażycia leku Riluzole Zentiva**

Jeżeli pacjent zapomni przyjąć tabletkę, powinien pominąć tę dawkę zupełnie i przyjąć następną tabletkę o zwykłej ustalonej porze.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej tabletki.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

#### 4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, ten lek może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

##### **WAŻNA INFORMACJA**

##### **Należy natychmiast zwrócić się do lekarza:**

- w razie wystąpienia **gorączki** (zwiększenia temperatury), ponieważ lek Riluzole Zentiva może powodować zmniejszenie liczby białych krwinek. Lekarz może zlecić wykonanie badania krwi, żeby sprawdzić liczbę białych krwinek, które są ważne w zwalczaniu zakażeń.
- w razie wystąpienia jakiegokolwiek z następujących objawów: zażółcenie skóry lub białkówki oka (żółtaczką), swędzenie ciała, nudności, wymioty, ponieważ mogą to być objawy **choroby wątroby** (zapalenie wątroby). W trakcie zażywania leku Riluzole Zentiva lekarz może zlecić regularne badania krwi, żeby upewnić się, że nie występuje choroba wątroby.
- w razie kaszlu lub trudności w oddychaniu, ponieważ mogą to być objawy choroby płuc (nazywanej śródmiąższową chorobą płuc)

##### **Inne działania niepożądane**

**Bardzo często występującymi działaniami niepożądanymi** (dotyczącymi więcej niż 1 na 10 pacjentów) leku Riluzole Zentiva są:

- uczucie zmęczenia,
- nudności,
- zwiększenie aktywności niektórych enzymów wątrobowych (aminotransferaz) we krwi.

**Często występującymi działaniami niepożądanymi** (dotyczącymi do 1 na 10 pacjentów) leku Riluzole Zentiva są:

- zawroty głowy,      - zdrętwienie lub mrowienie ust,      - wymioty,
- senność,            - przyspieszenie czynności serca,      - biegunka,
- ból głowy,           - ból brzucha,                              - ból.

**Niezbyt często występującymi działaniami niepożądanymi** (dotyczącymi do 1 na 100 pacjentów) leku Riluzole Zentiva są:

- niedokrwistość,
- reakcje alergiczne,
- zapalenie trzustki.

**Częstość nieznaną** (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- wysypka.

##### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

#### 5. Jak przechowywać lek Riluzole Zentiva

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na tekturowym pudełku i blistrze po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Ten lek nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera lek Riluzole Zentiva

- Substancją czynną leku jest ryluzol.
- Inne składniki leku to:

rdzeń: wapnia wodorofosforan (bezwodny), celuloza mikrokrystaliczna, krzemu dwutlenek koloidalny, magnezu stearynian, kroskarmeloza sodowa;

otoczka: hypromeloza, makrogol 6000, tytanu dwutlenek (E 171).

### Jak wygląda lek Riluzole Zentiva i co zawiera opakowanie

Lek dostępny jest w postaci tabletek powlekanych, o kształcie kapsułki, barwy białej. Każda tabletkę zawiera 50 mg ryluzolu i ma wytłoczony napis „RPR 202” na jednej stronie.

Riluzole Zentiva dostępny jest w opakowaniach po 28, 56, 98, 112 lub 168 tabletek (4 blistry po 14 tabletek każdy) i przeznaczony do przyjmowania doustnego.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### Podmiot odpowiedzialny

Zentiva k.s.

U kabelovny 130

102 37 Prague 10

Czechy

### Wytwórca

Opella Healthcare International SAS

56, Route de Choisy

60200 Compiègne

Francja

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji na temat tego produktu należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

### 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

**Data zatwierdzenia ulotki: {MM/RRRR}**

#### **ANEKS IV**

### **WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLENIA (POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**



## **Wnioski naukowe**

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących ryluzolu, wnioski naukowe przyjęte przez komitet CHMP są następujące:

W świetle dostępnych danych dotyczących wysypki, pochodzących ze zgłoszeń spontanicznych, wykazujących w niektórych przypadkach bliski związek czasowy z ustąpieniem objawów po odstawieniu leku oraz (lub) z nawrotem objawów po wznowieniu leczenia, komitet PRAC uznał, że istnieje co najmniej uzasadniona możliwość związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem ryluzolu a wystąpieniem wysypki i należy odpowiednio zmienić druki informacyjne produktów leczniczych zawierających ryluzol.

Komitet CHMP zgadza się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

## **Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu**

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących ryluzolu komitet CHMP uznał, że bilans korzyści i ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną ryluzol pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.