

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Riluzole Zentiva 50 mg comprimate filmate

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține riluzol 50 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimatele au formă de capsulă, de culoare albă, inscripționate cu “RPR 202” pe una dintre fețe.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Riluzole Zentiva este indicat pentru prelungirea vieții sau a perioadei până la instituirea ventilației mecanice la pacienții cu scleroză laterală amiotrofică (SLA).

Studiile clinice au demonstrat că Riluzole Zentiva prelungeste supraviețuirea la pacienții cu SLA (vezi pct. 5.1). Supraviețuirea a fost definită în funcție de pacienții care au supraviețuit neintubați în vederea ventilației mecanice și fără traheotomie.

Nu există dovezi că Riluzole Zentiva are efecte terapeutice asupra funcției motorii, funcției pulmonare, fasciculațiilor, forței musculare și simptomelor motorii. Riluzole Zentiva nu s-a dovedit a fi eficace în stadiile avansate ale SLA.

Siguranța și eficacitatea Riluzole Zentiva au fost studiate numai în SLA. De aceea, Riluzole Zentiva nu trebuie utilizat la pacienții cu orice alte forme de boală a neuronului motor.

### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Riluzole Zentiva trebuie inițiat numai de către medici specialiști cu experiență în tratamentul bolilor neuronului motor.

#### Doze

Doza recomandată la adulți și persoane vârstnice este de 100 mg pe zi (50 mg la interval de 12 ore). Nu este de așteptat o creștere semnificativă a beneficiului la administrarea de doze zilnice mai mari.

#### Grupuri speciale de pacienți

##### *Insuficiență renală*

Riluzole Zentiva nu este recomandat pentru utilizare la pacienții cu insuficiență renală, deoarece nu s-au efectuat studii cu doze repetate la această grupă de pacienți (vezi pct. 4.4).

##### *Vârstnici*

Pe baza datelor de farmacocinetică, nu există instrucțiuni speciale pentru utilizarea Riluzole Zentiva la această grupă de pacienți.

##### *Insuficiență hepatică*

Vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

### *Copii și adolescenți*

Riluzole Zentiva nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți, din cauza lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea riluzolului în oricare dintre bolile neurodegenerative care apar la copii sau adolescenți.

### Mod de administrare

Administrare orală

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Boală hepatică sau valori inițiale ale transaminazelor de 3 ori mai mari decât limita superioară a valorilor normale.

Paciente gravide sau care alăptează.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Insuficiență hepatică

Riluzolul trebuie prescris cu prudență la pacienții cu antecedente de disfuncție hepatică sau la cei cu valori ușor crescute ale transaminazelor plasmaticice (ALT/SGPT; AST/SGOT până la o valoare de 3 ori mai mare decât limita superioară a valorilor normale (LSVN)), ale bilirubinei și/sau gama-glutamyl transferazei (GGT). Creșterea valorilor față de cele inițiale pentru mai multe teste funcționale hepatice (mai ales bilirubină crescută) trebuie să excludă utilizarea riluzolului (vezi pct. 4.8).

Ca urmare a riscului de apariție a hepatitei, transaminazele plasmaticice, inclusiv ALT, trebuie să fie măsurate înaintea și în timpul tratamentului cu riluzol. ALT trebuie măsurată în fiecare lună în timpul primelor 3 luni de tratament, la fiecare 3 luni în restul primului an și apoi periodic. Monitorizarea trebuie făcută mai des la pacienții care prezintă valori mari ale ALT.

Tratamentul cu riluzol trebuie întrerupt dacă valorile ALT ating de 5 ori LSVN. Nu există experiență privind reducerea dozei sau readministrarea ulterioară la pacienții care au dezvoltat o creștere a ALT de până la 5 ori LSVN. În această situație, nu poate fi recomandată readministrarea riluzolului la pacienți.

#### Neutropenie

Pacienții trebuie atenționați să-și informeze medicii despre apariția oricărei afecțiuni febrile. Anunțarea/apariția unei afecțiuni febrile trebuie să determine medicii să verifice imediat numărul leucocitelor și să întrerupă tratamentul cu riluzol în caz de neutropenie (vezi pct. 4.8).

#### Boală pulmonară interstițială

Au fost raportate cazuri de boală pulmonară interstițială la pacienți tratați cu riluzol; unele dintre acestea au fost severe (vezi pct. 4.8). Dacă apar simptome respiratorii, cum ar fi tuse uscată și/sau dispnee, trebuie efectuată radiografie toraco-pulmonară; în cazul identificării unor imagini sugestive pentru boală pulmonară interstițială (de exemplu opacități pulmonare difuze bilateral), tratamentul cu riluzol trebuie întrerupt imediat. În majoritatea cazurilor raportate, simptomele s-au remis după întreruperea administrării medicamentului și tratament simptomatic.

## Insuficiență renală

Nu s-au efectuat studii cu doze repetate la pacienți cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2).

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu au fost efectuate studii care să evalueze interacțiunile riluzolului cu alte medicamente.

Studiile *in vitro* care au utilizat preparate hepatice microzomale umane sugerează că CYP 1A2 este principala izoenzimă implicată în metabolizarea oxidativă inițială a riluzolului. Este posibil ca inhibitorii CYP 1A2 (de exemplu cafeină, diclofenac, diazepam, nicergolină, clomipramină, imipramină, fluvoxamină, fenacetină, teofilină, amitriptilină și chinolone) să scadă eliminarea riluzolului, în timp ce inductorii CYP 1A2 (de exemplu fumul de țigară, mâncarea preparată la grătar, rifampicina și omeprazolul) ar putea crește eliminarea riluzolului.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Sarcina

Riluzole Zentiva este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3 și 5.3).  
Nu există experiență clinică cu riluzol la femeile gravide.

#### Alăptarea

Riluzole Zentiva este contraindicat la femei care alăptează (vezi pct. 4.3 și 5.3).  
Nu se cunoaște dacă riluzolul se excretă în laptele uman.

#### Fertilitatea

Studiile de fertilitate efectuate la șobolan au evidențiat afectarea ușoară a funcției de reproducere și a fertilității la doze de 15 mg/kg și zi (care sunt mai mari decât doza terapeutică), probabil din cauza sedării și letargiei.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Pacienții trebuie avertizați despre posibilitatea apariției de amețeli sau vertij și sfătuiți să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje dacă apar astfel de simptome.

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

În studiile de fază III efectuate la pacienți cu SLA tratați cu riluzol, cele mai frecvent raportate reacții adverse au fost astenie, greață și modificări ale testelor funcționale hepatice.

#### Rezumatul reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse sunt enumerate mai jos, clasificate în funcție de frecvența acestora, definită prin următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

	<b>Foarte frecvente</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	<b>Cu frecvență necunoscută</b>
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>			Anemie	Neutropenie severă (vezi pct. 4.4)
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>			Reacție anafilactoidă, angioedem	
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>		Cefalee, amețeli, parestezii orale, somnolență		
<b>Tulburări cardiace</b>		Tahicardie		
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>			Boală pulmonară interstițială (vezi pct. 4.4)	
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	Greută	Diaree, durere abdominală, vărsături	Pancreatită	
<b>Tulburări hepatobiliare</b>	Rezultate anormale la testele funcției hepatice			Hepatită
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>				Erupecție cutanată
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	Astenie	Durere		

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### *Tulburări hepatobiliare*

De obicei, creșteri ale valorilor concentrației plasmatiche ale alanin-aminotransferazei apar în decurs de 3 luni după începerea tratamentului cu riluzol; acestea sunt în general tranzitorii, iar valorile revin sub dublul LSVN după 2 până la 6 luni, în cazul continuării tratamentului. Aceste creșteri se pot asocia cu icter. La pacienții (n=20) din studii clinice cu creșteri ale ALT de peste 5 ori mai mari decât LSVN, tratamentul a fost întrerupt și valorile au revenit, în majoritatea cazurilor, sub dublul LSVN în 2 până la 4 luni (vezi pct. 4.4).

Datele din studiile clinice indică faptul că pacienții asiatici pot fi mai susceptibili la apariția de rezultate anormale la testele funcției hepatice – 3,2% (194 din 5995) din pacienții asiatici și 1,8% (100 din 5641) din pacienții caucazieni.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesiștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

În cazuri izolate, au fost observate simptome neurologice și psihice, encefalopatie toxică acută cu stupor, comă și methemoglobinemie.

În caz de supradozaj, tratamentul este simptomatic și de susținere.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte medicamente pentru sistemul nervos, codul ATC: N07XX02

#### Mecanism de acțiune

Deși patogenia SLA nu este complet elucidată, se pare că glutamatul (neurotransmițătorul excitator principal din sistemul nervos central) joacă un rol în moartea celulelor din cadrul acestei boli.

Se presupune că riluzolul acționează prin inhibarea proceselor care implică glutamatul. Mecanismul de acțiune este neclar.

#### Eficacitate și siguranță clinică

Într-un studiu, 155 pacienți au fost randomizați pentru administrare de riluzol 100 mg pe zi (50 mg de două ori pe zi) sau placebo și au fost urmăriți timp de 12 până la 21 de luni. Supraviețuirea, definită în paragraful al doilea al pct. 4.1, a fost semnificativ mai mare la pacienții cărora li s-a administrat riluzol, comparativ cu cei tratați cu placebo. Valoarea mediană a timpului de supraviețuire a fost de 17,7 luni pentru riluzol, comparativ cu 14,9 luni pentru placebo.

Într-un studiu doză-răspuns, 959 pacienți cu SLA au fost randomizați într-unul din patru grupuri terapeutice: riluzol 50, 100, 200 mg pe zi sau placebo și au fost urmăriți timp de 18 luni. La pacienții tratați cu riluzol 100 mg pe zi, supraviețuirea a fost semnificativ mai mare comparativ cu cei tratați cu placebo. Efectul riluzolului la 50 mg pe zi nu a fost semnificativ statistic comparativ cu placebo, iar efectul riluzolului la 200 mg pe zi a fost comparabil cu cel la 100 mg pe zi. Valoarea mediană a timpului de supraviețuire a fost de aproximativ 16,5 luni pentru riluzol 100 mg pe zi, comparativ cu 13,5 luni cu placebo.

Într-un studiu pe grupuri paralele realizat pentru evaluarea eficacității și siguranței riluzolului la pacienți într-un stadiu avansat al bolii, timpul de supraviețuire și funcția motorie sub riluzol nu au fost diferite semnificativ statistic față de placebo. În acest studiu, majoritatea pacienților au avut o capacitate vitală sub 60%.

Într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, realizat pentru a evalua eficacitatea și siguranța riluzolului la pacienți japonezi, 204 pacienți au fost randomizați pentru administrare de riluzol 100 mg pe zi (50 mg de două ori pe zi) sau placebo și au fost urmăriți timp de 18 luni. În acest studiu, criteriile de evaluare a eficacității au fost incapacitatea de a merge singur, pierderea funcției membrelor superioare, traheostomie, necesitatea ventilației mecanice, alimentare pe sondă gastrică sau deces. La pacienții tratați cu riluzol, supraviețuirea fără traheostomie nu a fost diferită semnificativ față de cei tratați cu placebo. Cu toate acestea, puterea acestui studiu de a detecta diferențe între grupurile terapeutice a fost mică. Meta-analiza care a inclus acest studiu și pe cele descrise mai sus a relevat un efect mai puțin marcat al riluzolului asupra ratei de supraviețuire, comparativ cu placebo, cu toate că diferențele au rămas semnificative statistic.

### 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica riluzolului a fost evaluată la voluntari sănătoși de sex masculin după o administrare unică pe cale orală de 25 până la 300 mg și după administrare pe cale orală de doze repetate de 25 până la 100 mg, de două ori pe zi. Concentrațiile plasmatică au crescut liniar cu doza, iar profilul farmacocinetic este independent de doză. După administrări repetate (10 zile de tratament cu 50 mg riluzol de două ori pe zi), concentrația plasmatică a riluzolului nemodificat a crescut de două ori, iar starea de echilibru a fost atinsă în mai puțin de 5 zile.

## Absorbție

După administrare pe cale orală, riluzolul se absoarbe rapid, atingând concentrația plasmatică maximă în 60 până la 90 minute ( $C_{\max}=173 \pm 72$  (DS) ng/ml). Aproximativ 90% din doză se absoarbe, iar biodisponibilitatea absolută este de  $60 \pm 18\%$ .

Viteza și gradul absorbției sunt reduse atunci când riluzolul este administrat cu alimente cu conținut lipidic mare (scădere a  $C_{\max}$  de 44%, scădere a ASC de 17%).

## Distribuție

Riluzolul se distribuie în proporție mare în tot organismul și s-a dovedit că traversează bariera hemato-encefalică. Volumul aparent de distribuție al riluzolului este de aproximativ  $245 \pm 69$  l ( $3,4$  l/kg). Riluzolul se leagă de proteinele plasmatică în proporție de aproximativ 97%, în special de albumina plasmatică și de lipoproteine.

## Metabolizare

În plasmă, riluzolul se regăsește predominant nemodificat și este metabolizat intensiv în principal la nivelul citocromului P450 și, ulterior, prin glucuronoconjugare. Studii *in vitro*, pe preparate hepatice umane, au demonstrat că 1A2 este principala izoenzimă a citocromului P450 implicată în metabolizarea riluzolului. În urină, sunt identificați ca metaboliți trei derivați fenolici, un ureo-derivat, precum și riluzol nemodificat.

Mecanismul principal de metabolizare a riluzolului este oxidarea inițială de către izoenzima 1A2 a citocromului P450 cu producere de N-hidroxi-riluzol (RPR112512), metabolitul activ principal al riluzolului. Acest metabolit este rapid glucuronoconjugat în O- și N-glucuronoconjuțați.

## Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 9 până la 15 ore. Riluzolul se elimină în principal prin urină.

Excreția urinară totală realizează eliminarea a aproximativ 90% din doză. Glucuronoconjuțații reprezintă mai mult de 85% din metaboliții din urină. Numai 2% din doză a fost regăsită în urină sub formă de riluzol nemodificat.

## Grupe speciale de pacienți

### *Insuficiență renală*

După administrarea pe cale orală a unei doze unice de 50 mg riluzol, nu s-au observat diferențe semnificative între parametrii farmacocinetici ai riluzolului la pacienții cu insuficiență renală cronică moderată sau severă (clearance al creatininei între 10 și 50 ml/min) față de voluntarii sănătoși.

### *Vârstnici*

Parametrii farmacocinetici ai riluzolului după administrare repetată (4,5 zile de tratament cu 50 mg riluzol, de două ori pe zi) nu sunt afectați la persoanele vârstnice (>70 de ani).

### *Insuficiență hepatică*

ASC a riluzolului după o doză unică administrată oral de 50 mg crește de aproximativ 1,7 ori la pacienții cu insuficiență hepatică cronică ușoară și de aproximativ 3 ori la pacienții cu insuficiență hepatică cronică moderată.

### *Rasă*

Un studiu clinic efectuat pentru evaluarea farmacocineticii riluzolului și metabolitului său N-hidroxi-riluzol după administrarea repetată, pe cale orală, de 2 ori pe zi, timp de 8 zile, la 16 bărbați sănătoși japonezi și 16 bărbați sănătoși caucazieni a arătat în grupul subiecților japonezi o expunere mai redusă

la riluzol ( $C_{max}$  0,85 [Î 90% 0,68-1,08] și  $ASC_{inf}$  0,88 [Î 90% 0,69-1,13] și o expunere similară la metabolit. Semnificația clinică a acestor rezultate nu este cunoscută.

### 5.3 Date preclinice de siguranță

La șobolan și șoarece, riluzolul nu a dovedit potențial carcinogen.

Studiile standard de genotoxicitate realizate cu riluzol au fost negative. Studiile cu metabolitul activ principal al riluzolului au avut rezultate pozitive în două teste *in vitro*. Studiile intensive cuprinzând alte șapte teste standard *in vivo* sau *in vitro* nu au relevat un potențial genotoxic al metabolitului. Pe baza acestor date și ținând cont de rezultatele negative ale studiilor de carcinogeneză efectuate cu riluzol la șoarece și șobolan, efectul genotoxic al acestui metabolit nu este considerat relevant la om.

În studii de toxicitate subacută și cronică la șobolani și maimuțe, s-au observat în mod inconstant reducerea parametrilor celulelor roșii și/sau alterarea parametrilor hepatici. La câine, s-a observat anemie hemolitică.

Într-un singur studiu de toxicitate, absența corpului luteal a fost semnalată cu o incidență mai mare la ovarele femelelor de șobolan tratate cu riluzol, comparativ cu grupul martor. Acest caz izolat nu a fost semnalat în niciun alt studiu sau la nicio altă specie.

Toate aceste constatări s-au făcut la doze mai mari de 2-10 ori decât doza de 100 mg pe zi recomandată la om.

La femelele șobolan gestante s-a observat traversarea placentei de către riluzolul marcat cu  $^{14}C$ . La șobolan, riluzolul a redus rata sarcinii și numărul de implantări la niveluri de expunere de cel puțin două ori expunerea sistemică la om în cadrul tratamentului clinic. În studiile privind funcția de reproducere la animale, nu s-au observat malformații.

Riluzolul marcat cu  $^{14}C$  a fost detectat în laptele femelelor șobolan.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

#### Nucleu

Fosfat de calciu dibazic anhidru  
Celuloză microcristalină  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Stearat de magneziu  
Croscarmeloză sodică

#### Film

Hipromeloză  
Macrogol 6000  
Dioxid de titan (E171)

### 6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

### 6.3 Perioada de valabilitate

3 ani



#### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

#### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Comprimatele sunt ambalate în blistere opace din PVC/aluminiu.  
Fiecare ambalaj conține 28, 56, 98, 112 sau 168 comprimate.  
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Zentiva k.s.  
U kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Republica Cehă

### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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 PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 07 mai 2012  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 09 Ianuarie 2017

### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)  
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI  
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE  
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA  
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANȚII RESPONSABILII PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

### Numele și adresa fabricantilor responsabili pentru eliberarea seriei

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Nu este cazul.

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Riluzole Zentiva 50 mg comprimate filmate  
riluzol

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține riluzol 50 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

56 comprimate filmate  
28 comprimate filmate  
98 comprimate filmate  
112 comprimate filmate  
168 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Cale orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Zentiva k.s.  
U kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Republica Cehă

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/12/768/001 - 56 comprimate filmate  
EU/1/12/768/002 - 28 comprimate filmate  
EU/1/12/768/003 - 98 comprimate filmate  
EU/1/12/768/004 - 112 comprimate filmate  
EU/1/12/768/005 - 168 comprimate filmate

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Riluzole Zentiva

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTER DIN PVC/ALUMINIU**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Riluzole Zentiva 50 mg comprimate filmate  
riluzol

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Zentiva k.s

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**5. ALTE INFORMAȚII**



## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru utilizator

### Riluzole Zentiva 50 mg comprimate filmate riluzol

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Riluzole Zentiva și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Riluzole Zentiva
3. Cum să luați Riluzole Zentiva
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Riluzole Zentiva
6. Conținutul ambalajului și alte informații suplimentare

#### 1. Ce este Riluzole Zentiva și pentru ce se utilizează

##### Ce este Riluzole Zentiva

Substanța activă din Riluzole Zentiva este riluzolul, care acționează la nivelul sistemului nervos.

##### Pentru ce se utilizează Riluzole Zentiva

Riluzole Zentiva este utilizat la pacienții cu scleroză laterală amiotrofică (SLA).

SLA este o formă de boală a neuronului motor, în care afectarea celulelor nervoase responsabile de trimiterea comenzilor către mușchi conduce la slăbiciune, pierdere de masă musculară și paralizie.

Distrugerea celulelor nervoase în boala neuronului motor poate fi provocată de o cantitate prea mare de glutamat (un mesager chimic) în creier și măduva spinării. Riluzole Zentiva oprește eliberarea de glutamat, ceea ce poate ajuta la prevenirea distrugerii celulelor nervoase.

Pentru informații suplimentare în legătură cu SLA și cu motivul pentru care v-a fost prescris acest medicament, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră.

#### 2. Ce trebuie să știți înainte să luați Riluzole Zentiva

##### Nu luați Riluzole Zentiva

- dacă sunteți **alergic** la riluzol sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6),
- dacă aveți orice **boală hepatică** sau valori sanguine crescute ale unor enzime hepatice (transaminaze),
- dacă sunteți **gravidă sau alăptați**.

##### Atenționări și precauții

Înainte să luați Riluzole Zentiva, adresați-vă medicului dumneavoastră:

- dacă aveți orice fel de **probleme hepatice**: îngălbenirea pielii sau a albului ochilor (icter), mâncărime pe tot corpul, senzație de rău (greață), vărsături
- dacă **rinichii** dumneavoastră nu funcționează foarte bine

- dacă aveți **febră**: aceasta poate fi datorată unui număr scăzut de globule albe, ceea ce poate determina un risc crescut de infecție

**Dacă vă aflați în oricare dintre situațiile de mai sus sau dacă nu sunteți sigur, spuneți medicului dumneavoastră care va decide ce trebuie făcut.**

### **Copii și adolescenți**

În cazul în care aveți vârsta sub 18 ani, utilizarea Riluzole Zentiva nu este recomandată, deoarece nu există informații disponibile la această grupă de pacienți.

### **Riluzole Zentiva împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

### **Sarcina, alăptarea și fertilitatea**

**NU TREBUIE** să luați Riluzole Zentiva dacă sunteți sau credeți că ați putea fi gravidă sau dacă alăptați.

Dacă credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să alăptați, cereți sfatul medicului dumneavoastră înainte să luați Riluzole Zentiva.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Puteți să conduceți vehicule sau să folosiți orice fel de unelte sau utilaje, cu excepția cazului în care aveți senzație de amețală sau buimăceală după ce luați acest medicament.

## **3. Cum să luați Riluzole Zentiva**

Luăți întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată este de un comprimat de două ori pe zi.

Trebuie să luați comprimatele pe cale orală, la fiecare 12 ore, în același moment al zilei, în fiecare zi (de exemplu dimineața și seara).

### **Dacă luați mai mult Riluzole Zentiva decât trebuie**

Dacă luați prea multe comprimate, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau serviciului de urgență al celui mai apropiat spital.

### **Dacă uitați să luați Riluzole Zentiva**

Dacă ați uitat să vă luați comprimatul, omiteți acea doză complet și luați următorul comprimat la ora obișnuită. Nu luați o doză dublă pentru a compensa comprimatul uitat.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

## IMPORTANT

### Spuneți imediat medicului dumneavoastră

- dacă aveți **febră** (creșterea temperaturii), deoarece Riluzole Zentiva poate determina scăderea numărului de globule albe. Medicul dumneavoastră poate dori să ia o probă de sânge pentru a verifica numărul de globule albe sanguine, care sunt importante în combaterea infecțiilor.
- dacă aveți oricare dintre următoarele simptome: îngălbenirea pielii sau a albului ochilor (icter), mâncărime pe tot corpul, senzație de rău (greață), vărsături, deoarece acestea pot fi semne de **afectare hepatică** (hepatită). Medicul dumneavoastră vă poate face periodic analize de sânge în timp ce luați Riluzole Zentiva pentru a se asigura că aceasta nu apare.
- dacă aveți tuse sau dificultăți la respirație, deoarece acestea pot fi un semn al unei boli pulmonare (numită boală pulmonară interstițială).

### Alte reacții adverse

**Reacții adverse foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane) la Riluzole Zentiva sunt:

- oboseală
- senzație de rău
- valori sanguine crescute ale unor enzime hepatice (transaminaze).

**Reacții adverse frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane) la Riluzole Zentiva sunt:

- amețeli
- amorțeală sau înțepături la nivelul gurii
- vărsături
- somnolență
- accelerarea bătăilor inimii
- diaree
- dureri de cap
- dureri abdominale
- durere

**Reacții adverse mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 de persoane) la Riluzole Zentiva sunt:

- anemie
- reacții alergice
- inflamația pancreasului (pancreatită).

**Reacții adverse cu frecvență necunoscută** (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile) la Riluzole Zentiva sunt:

- erupție trecătoare pe piele

### Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## 5. Cum se păstrează Riluzole Zentiva

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Riluzole Zentiva

- Substanța activă este riluzol.
- Celelalte componente sunt:

Nucleu: fosfat de calciu dibazic anhidru, celuloză microcristalină, dioxid de siliciu coloidal anhidru, stearat de magneziu, croscarmeloză sodică;

Film: hipromeloză, macrogol 6000, dioxid de titan (E171).

### Cum arată Riluzole Zentiva și conținutul ambalajului

Comprimatele sunt filmate, au formă de capsulă, de culoare albă. Fiecare comprimat conține riluzol 50 mg și este inscripționat cu "RPR 202" pe una dintre fețe.

Riluzole Zentiva este disponibil în ambalaj cu 28, 56, 98, 112 sau 168 comprimate pentru administrare pe cale orală.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### Deținătorul autorizației de punere pe piață

Zentiva k.s.

U kabelovny 130

102 37 Prague 10

Republica Cehă

### Fabricantul

Opella Healthcare International SAS

56, Route de Choisy

60200 Compiègne

Franța

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

### 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

**Acest prospect a fost aprobat în {LL/AAAA}.**

#### **ANEXA IV**

**Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață**

## **Concluzii științifice**

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru riluzol, concluziile științifice ale CHMP sunt următoarele:

Luând în considerare datele disponibile cu privire la erupția cutanată, provenite din raportările spontane, incluzând în unele cazuri o relație temporală strânsă, dispariția reacției adverse la oprirea terapiei și reapariția acesteia la reluarea administrării, PRAC a concluzionat că o relație de cauzalitate între riluzol și erupția cutanată este cel puțin o posibilitate rezonabilă și informațiile referitoare la medicament pentru produsele care conțin riluzol trebuie modificate în consecință.

CHMP este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

## **Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață**

Pe baza concluziilor științifice pentru riluzol, CHMP este de părere că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin riluzol este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea termenilor la autorizația/autorizațiile de punere pe piață.