

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Riluzole Zentiva 50 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg riluzola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

Tablete su u obliku kapsula, bijele, s utisnutom oznakom "RPR 202" na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Riluzole Zentiva je indiciran za produljenje života ili vremena do uvođenja mehaničke ventilacije u bolesnika s amiotrofičnom lateralnom sklerozom (ALS).

Klinička ispitivanja pokazala su da Riluzole Zentiva produljuje preživljenje u bolesnika s ALS-om (vidjeti dio 5.1). Preživljenje je definirano kao razdoblje koje su bolesnici preživjeli bez intubacije za mehaničku ventilaciju i bez traheotomije.

Nema dokaza da Riluzole Zentiva ima terapijski učinak na motoričku funkciju, funkciju pluća, fascikulacije, mišićnu snagu i motoričke simptome. Riluzole Zentiva se nije pokazao djelotvornim u kasnim fazama ALS-a.

Sigurnost primjene i djelotvornost lijeka Riluzole Zentiva ispitana je samo u ALS-u. Stoga se Riluzole Zentiva ne smije koristiti u bolesnika s nekim drugim oblikom bolesti motoričkih neurona.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Riluzole Zentiva smije započeti samo liječnik specijalist s iskustvom u liječenju bolesti motoričkih neurona.

Doziranje

Preporučena dnevna doza u odraslih ili starijih osoba iznosi 100 mg (50 mg svakih 12 sati).

Ne može se očekivati značajno veća korist od primjene većih dnevnih doza.

Posebne populacije

Oštećenje bubrega

Ne preporučuje se primjena lijeka Riluzole Zentiva u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega jer u ovoj populaciji nisu provedena ispitivanja s primjenom ponovljenih doza (vidjeti dio 4.4).

Starije osobe

Na temelju farmakokinetičkih podataka nema posebnih uputa za primjenu lijeka Riluzole Zentiva u ovoj populaciji.

Oštećenje jetre

Vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2.

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primjena lijeka Riluzole Zentiva u pedijatrijskoj populaciji jer nema podataka o sigurnosti primjene i djelotvornosti riluzola niti za jednu neurodegenerativnu bolest koja se javlja u djece i adolescenata.

Način primjene

Peroralna primjena

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Bolest jetre ili početna vrijednost transaminaza više od 3 puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti.

Trudnoća i dojenje.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Oštećenje jetre

Riluzol treba propisivati uz oprez bolesnicima s anamnezom poremećaja funkcije jetre kao i bolesnicima s blago povišenim vrijednostima serumskih transaminaza (ALT/SGPT ili AST/SGOT do 3 puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti (GGN)), razina bilirubina i/ili gama-glutamilttransferaza (GGT). Povišene vrijednosti nekoliko parametara pretraga funkcije jetre prije početka liječenja (osobito povišen bilirubin) isključuju primjenu riluzola (vidjeti dio 4.8).

Zbog rizika od hepatitisa, prije i tijekom liječenja riluzolom treba određivati vrijednosti serumskih transaminaza, uključujući ALT. ALT treba određivati svaki mjesec tijekom prva 3 mjeseca liječenja, svaka 3 mjeseca do kraja prve godine liječenja te periodički nakon toga. ALT treba određivati češće u bolesnika u kojih se razine ALT-a povise.

Primjena riluzola mora se obustaviti ako se razine ALT-a povise 5 puta iznad GGN. Nema iskustva sa smanjivanjem doze niti ponovnim uvođenjem lijeka u bolesnika u kojih je ALT porastao 5 puta iznad GGN. Ne može se preporučiti ponovna primjena riluzola bolesnicima u ovoj situaciji.

Neutropenija

Bolesnike treba upozoriti da svaku bolest praćenu vrućicom prijave svojim liječnicima. Prijava febrilne bolesti treba potaknuti liječnika da provjeri broj bijelih krvnih stanica i obustavi primjenu riluzola u slučaju neutropenije (vidjeti dio 4.8).

Intersticijska bolest pluća

U bolesnika liječenih riluzolom prijavljeni su slučajevi intersticijske bolesti pluća, od kojih su neki bili teški (vidjeti dio 4.8). Razviju li se respiratorni simptomi poput suhog kašlja i/ili dispneje, treba učiniti radiogram prsnog koša te u slučaju nalaza koji upućuju na intersticijsku bolest pluća (npr. bilateralna difuzna zasjenjenja na plućima), odmah obustaviti primjenu riluzola. U većini prijavljenih slučajeva simptomi su se povukli nakon prekida uzimanja lijeka i simptomatskog liječenja.

Oštećenje bubrega

Ispitivanja s primjenom ponovljenih doza nisu provedena u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.2).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena klinička ispitivanja interakcija riluzola s drugim lijekovima.

Istraživanja *in vitro* s preparatima mikrosoma ljudske jetre ukazuju na to da je CYP1A2 glavni izoenzim uključen u početni oksidativni metabolizam riluzola. Inhibitori CYP1A2 (npr. kofein, diklofenak, diazepam, nicergolin, klomipramin, imipramin, fluvoksamin, fenacetin, teofilin, amitriptilin i kinoloni) mogu potencijalno smanjiti brzinu eliminacije riluzola, dok induktori CYP1A2 (npr. dim cigareta, hrana pripremljena na žaru, rifampicin i omeprazol) mogu povećati brzinu eliminacije riluzola.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Riluzole Zentiva je kontraindiciran u trudnoći (vidjeti dijelove 4.3 i 5.3).
Nema kliničkog iskustva s primjenom riluzola u trudnica.

Dojenje

Riluzole Zentiva je kontraindiciran u dojilja (vidjeti dijelove 4.3 i 5.3).
Nije poznato izlučuje li se riluzol u majčino mlijeko u ljudi.

Plodnost

Ispitivanja plodnosti na štakorima otkrila su blagi poremećaj reproduktivne sposobnosti i plodnosti pri dozama od 15 mg/kg na dan (što je više od terapijske doze), vjerojatno zbog sedacije i letargije.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Bolesnike treba upozoriti na moguću pojavu omaglice ili vrtoglavice te im savjetovati da ne voze i ne rukuju strojevima ako se pojave ti simptomi.

Nisu provedena ispitivanja o djelovanju lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti primjene

U kliničkim ispitivanjima faze III provedenima u bolesnika s ALS-om liječenih riluzolom najčešće prijavljene nuspojave bile su astenija, mučnina i odstupanja od normalnih vrijednosti testova funkcije jetre.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave navedene u nastavku razvrstane su prema učestalosti pojavljivanja u sljedeće kategorije: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/1000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava			Anemija	Teška neutropenija (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji imunološkog sustava			Anafilaktoidna reakcija, angioedem	
Poremećaji živčanog sustava		Glavobolja, omaglica, parestezija usta, somnolencija		
Srčani poremećaji		Tahikardija		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			Intersticijska bolest pluća (vidjeti dio 4.4)	
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina	Proljev, bol u abdomenu, povraćanje	Pankreatitis	
Poremećaji jetre i žuči	Odstupanja od normalnih vrijednosti testova funkcije jetre			Hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva				Osip
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Astenija	Bol		

Opis odabranih nuspojava

Poremećaji jetre i žuči

Povišenje vrijednosti alanin aminotransferaze obično se pojavilo unutar 3 mjeseca od početka terapije riluzolom; obično je bilo prolazno i vrijednosti su se uz nastavak liječenja vratile na manje od dva puta iznad GGN nakon 2 do 6 mjeseci. Ovo povišenje vrijednosti moglo bi biti povezano sa žuticom. U bolesnika (n=20) u kliničkim ispitivanjima kojima je ALT porastao više od 5 puta iznad GGN liječenje je prekinuto, a razine enzima su se u većini slučajeva vratile na manje od 2 puta iznad GGN u roku od 2 do 4 mjeseca (vidjeti dio 4.4).

Podaci iz ispitivanja ukazuju na to da bolesnici azijskog podrijetla mogu biti skloniji poremećajima vrijednosti testova funkcije jetre - 3,2% (194/5995) bolesnika azijskog podrijetla i 1,8% (100/5641) bijelaca.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U izoliranim slučajevima opaženi su neurološki i psihijatrijski simptomi, akutna toksična encefalopatija uz stupor, koma te methemoglobinemija.

U slučaju predoziranja primjenjuje se simptomatsko i potporno liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ostali lijekovi koji djeluju na živčani sustav, ATK oznaka: N07XX02.

Mehanizam djelovanja

Iako patogeneza ALS-a nije u potpunosti rasvijetljena, smatra se da glutamat (primarni ekscitatorni neurotransmiter u središnjem živčanom sustavu) ima ulogu u odumiranju stanica u ovoj bolesti.

Riluzol vjerojatno djeluje tako da inhibira procese povezane s glutamatom. Mehanizam djelovanja nije jasan.

Klinička djelotvornost i sigurnost

U jednom ispitivanju 155 bolesnika randomizirano je u skupinu koja je primala riluzol u dozi od 100 mg na dan (50 mg dva puta dnevno) ili placebo te su praćeni tijekom 12 do 21 mjeseca. Preživljenje, kako je definirano u drugom odlomku u dijelu 4.1, je bilo značajno dulje u bolesnika koji su primali riluzol u odnosu na bolesnike koji su primali placebo. Medijan vremena preživljenja iznosio je 17,7 mjeseci za riluzol, a 14,9 mjeseci za placebo.

U ispitivanju za određivanje raspona doza, 959 bolesnika s ALS-om randomizirano je u jednu od četiri terapijske skupine: riluzol u dozi od 50, 100 ili 200 mg na dan ili placebo te su praćeni tijekom 18 mjeseci. U bolesnika liječenih riluzolom u dozi od 100 mg na dan preživljenje je bilo značajno dulje nego u bolesnika koji su dobivali placebo. Učinak riluzola u dozi od 50 mg na dan nije bio statistički značajan u odnosu na placebo, a učinak doze od 200 mg na dan bio je usporediv s onim kod doze od 100 mg na dan. Medijan vremena preživljenja iznosio je 16,5 mjeseci za riluzol 100 mg na dan, odnosno 13,5 mjeseci za placebo.

U ispitivanju s paralelnim skupinama dizajniranom da procijeni djelotvornost i sigurnost primjene riluzola u bolesnika u kasnom stadiju bolesti, vrijeme preživljenja i motorička funkcija kod primjene riluzola nisu se značajno razlikovale u odnosu na placebo. U ovom je ispitivanju većina bolesnika imala vitalni kapacitet manji od 60%.

U dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju za procjenu djelotvornosti i sigurnosti primjene riluzola u japanskih bolesnika, 204 bolesnika je randomizirano u skupinu koja je primala riluzol u dozi od 100 mg na dan (50 mg dva puta na dan) ili u skupinu koja je primala placebo te su praćeni tijekom 18 mjeseci. U ovom je ispitivanju ocijenjena djelotvornost lijeka prema nemogućnosti samostalnog hoda, gubitku funkcije gornjih ekstremiteta, traheotomiji, potrebi za umjetnom ventilacijom, hranjenju putem želučane sonde ili smrti. Preživljenje bez traheotomije nije se značajno razlikovalo između bolesnika liječenih riluzolom i bolesnika koji su primali placebo. Međutim, snaga ovog ispitivanja da otkrije razlike između terapijskih skupina bila je mala. Meta-analiza u koju je uključeno ovo kao i ranije opisana ispitivanja nije pokazala toliko izrazit učinak riluzola na preživljenje u usporedbi s placebom, iako su razlike i dalje bile statistički značajne.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika riluzola ispitana je u zdravih muških dobrovoljaca nakon oralne primjene jedne doze od 25 do 300 mg te nakon oralne primjene višekratnih doza od 25 do 100 mg dva puta na dan. Razine u plazmi povećavaju se linearno s dozom, a farmakokinetički profil je neovisan o dozi.

Kod primjene višekratnih doza (10 dana liječenja s 50 mg riluzola dva puta na dan), nepromijenjeni se riluzol kumulira u plazmi približno dvostruko više, a stanje dinamičke ravnoteže postiže se za manje od 5 dana.

Apsorpcija

Riluzol se brzo apsorbira nakon oralne primjene, a maksimalne koncentracije u plazmi postižu se unutar 60 do 90 minuta ($C_{\max} = 173 \pm 72$ (sd) ng/ml). Približno 90% doze se apsorbira, a apsolutna bioraspoloživost iznosi $60 \pm 18\%$.

Brzina i stupanj apsorpcije smanjuju se kada se riluzol primjenjuje uz punomasne obroke (C_{\max} smanjen za 44%, AUC smanjen za 17%).

Distribucija

Riluzol se široko raspodjeljuje po cijelom tijelu i prolazi kroz krvno-moždanu barijeru. Volumen distribucije riluzola iznosi oko 245 ± 69 l (3,4 l/kg). Približno 97% riluzola veže se za proteine, uglavnom za serumski albumin i lipoproteine.

Biotransformacija

Glavni sastojak u plazmi je nepromijenjeni riluzol, koji se opsežno metabolizira pomoću citokroma P450 i kasnijom glukuronidacijom. Istraživanja *in vitro* s preparatima ljudske jetre pokazala su da je citokrom P450 1A2 glavni izoenzim uključen u metabolizam riluzola. Metaboliti pronađeni u mokraći obuhvaćaju tri fenolna derivata, jedan ureidni derivat i nepromijenjeni riluzol.

Primarni metabolički put za riluzol je početna oksidacija pomoću citokroma P450 1A2, pri kojoj nastaje N-hidroksiriluzol (RPR112512), najvažniji aktivni metabolit riluzola. Taj se metabolit brzo konjugira u O-glukuronide i N-glukuronide.

Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije kreće se u rasponu od 9 do 15 sati. Riluzol se uglavnom eliminira mokraćom. Mokraćom se ukupno izluči oko 90% doze. Glukuronidi čine više od 85% metabolita u mokraći. Samo 2% doze riluzola pronađeno je u mokraći u nepromijenjenom obliku.

Posebne populacije

Oštećenje bubrega

Nakon oralne primjene jednokratne doze od 50 mg riluzola nema značajne razlike u farmakokinetičkim parametrima između bolesnika s umjerenom ili teškom kroničnom insuficijencijom bubrega (klirens kreatinina između 10 i 50 ml/min) i zdravih dobrovoljaca.

Starije osobe

U starijih bolesnika (> 70 godina) nema utjecaja na farmakokinetičke parametre riluzola nakon primjene višekratnih doza (4,5 dana liječenja riluzolom u dozi od 50 mg dva puta na dan).

Oštećenje jetre

AUC riluzola nakon jednokratne oralne doze od 50 mg povećava se približno 1,7 puta u bolesnika s blagom kroničnom insuficijencijom jetre, a približno 3 puta u bolesnika s umjerenom kroničnom insuficijencijom jetre.

Rasa

Kliničko ispitivanje provedeno radi procjene farmakokinetike riluzola i njegova metabolita N-hidroksiriluzola nakon oralne primjene ponovljenih doza dva puta na dan tijekom 8 dana u 16 zdravih odraslih Japanaca i 16 zdravih odraslih muškaraca bijelaca pokazalo je manju izloženost riluzolu u skupini s japanskim ispitanicima (C_{\max} 0,85 [90% CI 0,68-1,08] i AUC_{inf} 0,88 [90% CI 0,69-1,13]) te sličnu izloženost metabolitu. Klinički značaj ovih nalaza nije poznat.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Riluzol nije pokazao kancerogeni potencijal niti u štakora niti u miševa.

Standardni testovi genotoksičnosti provedeni s riluzolom bili su negativni. Od testova provedenih s glavnim aktivnim metabolitom riluzola, dva su testa *in vitro* dala pozitivne rezultate. Intenzivna ispitivanja sa sedam drugih standardnih testova *in vitro* ili *in vivo* nisu pokazala genotoksični potencijal metabolita. Na temelju tih podataka te uzimajući u obzir negativne rezultate ispitivanja kancerogenosti riluzola u miševa i štakora ne smatra se da je genotoksično djelovanje ovog metabolita važno za ljude.

U ispitivanjima subakutne i kronične toksičnosti u štakora i majmuna povremeno su zabilježeni smanjenje parametara crvenih krvnih stanica i/ili promjene jetrenih parametara. U pasa je opažena hemolitička anemija.

Samo u jednom ispitivanju toksičnosti primijećena je veća incidencija odsutnosti žutih tijela u jajnicima ženki štakora kojima je primijenjen lijek u usporedbi s kontrolnom skupinom. Ovaj izolirani nalaz nije zabilježen niti u jednom drugom ispitivanju i niti u jednoj drugoj životinjskoj vrsti.

Svi su ovi nalazi zabilježeni pri dozama koje su 2-10 puta veće od doze za ljude od 100 mg na dan.

U skotnih ženki štakora otkriven je prijenos ¹⁴C-riluzola kroz placentu u plod. U štakora je riluzol smanjio stopu trudnoća i broj implantacija pri razinama izloženosti najmanje dva puta višima od sustavne izloženosti u ljudi tijekom kliničke primjene terapije. U ispitivanjima reprodukcije kod životinja nisu opažene malformacije.

¹⁴C-riluzol otkriven je u mlijeku ženki štakora u laktaciji.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra:

kalcijev hidrogenfosfat, bezvodni
celuloza, mikrokristalična
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat
karmelozanatrij, umrežena

Ovojnica:

hipromeloza
makrogol 6000
titanijski dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Tablete su pakirane u neprozirne PVC/aluminij blister kartice.
Jedno pakiranje sadrži 28, 56, 98, 112 ili 168 tableta.
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Češka Republika

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 7. svibnja 2012.
Datum posljednje obnove odobrenja: 9. siječnja 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača odgovorno za puštanje serije lijeka u promet

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nije primjenjivo.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Riluzole Zentiva 50 mg filmom obložene tablete
riluzol

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg riluzola.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

56 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
98 filmom obloženih tableta
112 filmom obloženih tableta
168 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitati uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Češka Republika

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/768/001 – 56 filmom obloženih tableta
EU/1/12/768/002 – 28 filmom obloženih tableta
EU/1/12/768/003 – 98 filmom obloženih tableta
EU/1/12/768/004 – 112 filmom obloženih tableta
EU/1/12/768/005 – 168 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Riluzole Zentiva

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

PVC/ALUMINIJSKI BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Riluzole Zentiva 50 mg filmom obložene tablete
riluzol

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Zentiva k.s

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serijski broj

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Riluzole Zentiva 50 mg filmom obložene tablete riluzol

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Riluzole Zentiva i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Riluzole Zentiva
3. Kako uzimati Riluzole Zentiva
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Riluzole Zentiva
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Riluzole Zentiva i za što se koristi

Što je Riluzole Zentiva

Djelatna tvar u lijeku Riluzole Zentiva je riluzol koji djeluje na živčani sustav.

Za što se koristi Riluzole Zentiva

Riluzole Zentiva se koristi u bolesnika koji boluju od amiotrofične lateralne skleroze (ALS).

ALS je jedan oblik bolesti motoričkih neurona koji napada živčane stanice odgovorne za slanje signala mišićima, što dovodi do slabosti, propadanja mišića i paralize.

Propadanje živčanih stanica u bolesti motoričkih neurona može biti posljedica prevelike količine glutamata (kemijskog prijenosnika) u mozgu i leđnoj moždini. Riluzole Zentiva blokira izlučivanje glutamata, što može pomoći u sprečavanju oštećenja živčanih stanica.

Upitajte svog liječnika za više informacija o ALS-u i razlozima zašto Vam je propisao ovaj lijek.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Riluzole Zentiva

Nemojte uzimati Riluzole Zentiva

- ako ste **alergični** na riluzol ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.),
- ako imate neku **bolest jetre** ili povišene razine nekih jetrenih enzima (transaminaza) u krvi,
- ako ste **trudni ili dojite**.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Riluzole Zentiva:

- ako imate **probleme s jetrom**: žutilo kože ili bjeloočnica (žutica), svrbež po cijelom tijelu, mučnina, povraćanje
- ako Vam **bubrezi** ne rade dobro

- ako dobijete **vrućicu**: ona može biti posljedica smanjenog broja bijelih krvnih stanica, što može povećati rizik od infekcije

Ako se nešto od navedenog odnosi na Vas ili niste sigurni, obavijestite svog liječnika koji će odlučiti što učiniti.

Djeca i adolescenti

Ako ste mlađi od 18 godina, ne preporučuje se primjena lijeka Riluzole Zentiva jer nema podataka za tu populaciju.

Drugi lijekovi i Riluzole Zentiva

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzimali ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća, dojenje i plodnost

NE SMIJETE uzimati Riluzole Zentiva ako ste trudni, mislite da ste trudni ili dojite.

Ako mislite da ste trudni ili namjeravate dojit, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete Riluzole Zentiva.

Upravljanje vozilima i strojevima

Možete voziti i rukovati alatima ili strojevima, osim ako osjećate omaglicu ili ošamućenost nakon uzimanja ovog lijeka.

3. Kako uzimati Riluzole Zentiva

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je jedna tableta, dva puta na dan.

Tablete se uzimaju kroz usta svakih 12 sati, u isto doba svakoga dana (npr. ujutro i navečer).

Ako uzmete više Riluzole Zentiva tableta nego što ste trebali

Ako uzmete previše tableta, odmah se javite svom liječniku ili otidite u hitnu službu najbliže bolnice.

Ako ste zaboravili uzeti Riluzole Zentiva

Ako ste zaboravili uzeti tabletu, preskočite tu dozu i uzmite sljedeću tabletu u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi drugi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.

VAŽNO

Odmah obavijestite svog liječnika

- ako dobijete **vrućicu** (povišenu temperaturu) jer Riluzole Zentiva može uzrokovati smanjenje broja bijelih krvnih stanica. Liječnik će možda htjeti uzeti uzorak krvi kako bi provjerio broj bijelih krvnih stanica koje su važne u borbi protiv infekcija.
- ako nastupi neki od sljedećih simptoma: žutilo kože ili bjeloočnica (žutica), svrbež po cijelom tijelu, mučnina ili povraćanje, jer to mogu biti znakovi **bolesti jetre** (hepatitisa). Liječnik će

možda redovito provoditi krvne pretrage dok uzimate Riluzole Zentiva kako bi bio siguran da se to neće dogoditi.

- ako kašljete ili otežano dišete jer to može biti znak bolesti pluća (zване intersticijska bolest pluća).

Ostale nuspojave

Vrlo česte nuspojave lijeka Riluzole Zentiva (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba) su:

- umor
- mučnina
- povišene razine nekih jetrenih enzima (transaminaza) u krvi.

Česte nuspojave lijeka Riluzole Zentiva (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba) su:

- | | | |
|--------------|--------------------------------|--------------|
| - omaglica | - utrnulost ili trnci u ustima | - povraćanje |
| - pospanost | - ubrzano kucanje srca | - proljev |
| - glavobolja | - bol u trbuhu | - bol |

Manje česte nuspojave lijeka Riluzole Zentiva (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba) su:

- anemija
- alergijske reakcije
- upala gušterače (pankreatitis).

Nepoznati učinci (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka) lijeka Riluzole Zentiva su:

- osip.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Riluzole Zentiva

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza "Rok valjanosti". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Riluzole Zentiva sadrži

- Djelatna tvar je riluzol.
- Pomoćne tvari su:

Jezgra: bezvodni kalcijev hidrogenfosfat, mikrokristalična celuloza, bezvodni koloidni silicijev dioksid, magnezijev stearat, umrežena karmelozanatrij;

Ovojnica: hipromeloza, makrogol 6000, titanijev dioksid (E171).

Kako Riluzole Zentiva izgleda i sadržaj pakiranja

Tablete su obložene filmom, bijele boje, u obliku kapsula. Jedna tableta sadrži 50 mg riluzola i ima utisnutu oznaku "RPR 202" na jednoj strani.

Riluzole Zentiva je dostupan u pakiranju od 28, 56, 98, 112 ili 168 tableta koje se uzimaju kroz usta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Češka Republika

Proizvođači

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

PRILOG IV.

**ZNANSTVENI ZAKLJUČCI I RAZLOZI ZA IZMJENU UVJETA
ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za riluzol, znanstveni zaključci CHMP-a su sljedeći:

S obzirom na dostupne podatke o osipu iz spontanijh izvješća, uključujući u nekim slučajevima blisku vremensku povezanost, pozitivan "de-challenge" i/ili "re-challenge", PRAC je zaključio da je uzročna veza između riluzola i osipa barem razumna mogućnost te je, u skladu s tim, potrebno izmijeniti informacije o lijeku za lijekove koje sadrže riluzol.

CHMP je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za riluzol, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) riluzol nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP predlaže izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.