# ANHANG I ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Riluzol Zentiva 50 mg Filmtabletten

# 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 50 mg Riluzol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Kapselförmige weiße Filmtabletten zum Einnehmen mit der einseitigen Gravur "RPR 202"

### 4. KLINISCHE ANGABEN

# 4.1 Anwendungsgebiete

Riluzol Zentiva wird zur Verlängerung der Lebenserwartung oder zur Hinauszögerung der Zeit bis zum Einsatz der mechanischen Beatmung bei Patienten mit amyotropher Lateralsklerose (ALS) angewendet.

Klinische Studien haben gezeigt, dass Riluzol Zentiva die Überlebenszeit von Patienten mit ALS verlängert (siehe Abschnitt 5.1).

Überlebenszeit ist definiert als Zeitraum, in welchem Patienten ohne Intubation zwecks mechanischer Beatmung und ohne Tracheotomie leben können.

Es gibt keinen Nachweis, dass Riluzol Zentiva einen therapeutischen Effekt auf motorische Funktionen, Lungenfunktionen, Faszikulationen, Muskelkraft bzw. auf Symptome infolge des Ausfalls motorischer Funktionen besitzt. Es konnte nicht nachgewiesen werden, dass Riluzol Zentiva in späteren Krankheitsstadien der ALS wirksam ist.

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Riluzol Zentiva wurde nur bei Patienten mit ALS untersucht. Daher soll Riluzol Zentiva nicht bei anderen Erkrankungen der Motoneurone angewendet werden.

# 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Riluzol Zentiva sollte nur von Fachärzten mit Erfahrung in der Behandlung der Erkrankungen von Motoneuronen begonnen werden.

### Dosierung

Erwachsene oder ältere Patienten: Die empfohlene Tagesdosis beträgt 100 mg (50 mg alle 12 Stunden).

Eine weitere Dosissteigerung bringt keine wesentlichen Vorteile.

### Besondere Patientengruppen

Einschränkung der Nierenfunktion

Riluzol Zentiva wird nicht für den Einsatz bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion empfohlen, da Studien mit wiederholter Gabe in dieser Patientengruppe nicht durchgeführt worden sind (siehe Abschnitt 4.4).

#### Ältere Patienten

Aufgrund der pharmakokinetischen Daten ergeben sich keine speziellen Anweisungen für die Einnahme von Riluzol Zentiva in dieser Patientengruppe.

Einschränkung der Leberfunktion Siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2.

Kinder und Jugendliche

Riluzol Zentiva wird nicht für den Einsatz bei Kindern und Jugendlichen empfohlen, da keine ausreichenden Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Riluzol bei neurodegenerativen Erkrankungen von Kindern oder Jugendlichen vorliegen.

### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

# 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Lebererkrankungen oder initiale Transaminasenspiegel, die den oberen Normbereich um mehr als das 3fache übersteigen.

Schwangere oder stillende Patientinnen.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

### Einschränkung der Leberfunktion

Patienten, bei denen es in der Anamnese Leberfunktionsstörungen gab, oder bei Patienten mit leicht erhöhten Serumtransaminasen- (ALT/SGPT; AST/SGOT bis zum 3fachen der oberen Norm), Bilirubin- und/oder Gamma-Glutamyltransferasespiegeln (GGT) sollte Riluzol mit Vorsicht verordnet werden. Bei erhöhten Anfangswerten in einigen Leberfunktionstests (besonders erhöhtes Bilirubin) sollte von der Anwendung mit Riluzol abgesehen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Aufgrund der Risiken einer Hepatitis sollten vor und während der Therapie mit Riluzol die Serumtransaminasen einschließlich der ALT gemessen werden. Die ALT sollte in den ersten drei Monaten der Therapie jeden Monat, in den darauffolgenden Monaten des ersten Jahres alle drei Monate und später in regelmäßigen Zeitabständen bestimmt werden. Bei Patienten, bei welchen im Verlauf der Behandlung erhöhte ALT-Spiegel auftreten, sollten die Bestimmungen der ALT-Spiegel häufiger erfolgen.

Die Therapie mit Riluzol ist abzubrechen, wenn die ALT-Spiegel den oberen Normwert um mehr als das 5fache überschreiten. Es gibt bisher keine Erfahrungen in Bezug auf eine Dosisreduktion oder Reexposition bei Patienten, die eine Erhöhung der ALT um mehr als das 5fache des oberen Normalwertes entwickelten. Eine erneute Gabe von Riluzol bei diesen Patienten kann nicht empfohlen werden.

### <u>Neutropenie</u>

Die Patienten sollten angewiesen werden, beim Auftreten von Fieber ihrem behandelnden Arzt darüber sofort zu berichten. Solche Berichte sollten den Arzt dazu veranlassen, die Zahl der Leukozyten zu überprüfen und im Fall einer Neutropenie die Therapie mit Riluzol abzubrechen (siehe Abschnitt 4.8).

### Interstitielle Lungenerkrankung

Bei Patienten, die mit Riluzol behandelt wurden, sind Fälle von interstitieller Lungenerkrankung berichtet worden, einige davon waren schwerwiegend (siehe Abschnitt 4.8). Wenn respiratorische Symptome, wie z. B. trockener Husten und/oder Dyspnoe, auftreten, sollte eine Röntgen-Thorax-Untersuchung durchgeführt werden und Riluzol sollte im Falle von Auffälligkeiten, die auf eine interstitielle Lungenerkrankung hinweisen (z. B. beidseitige diffuse Lungenverschattungen), umgehend abgesetzt werden. In der Mehrzahl der berichteten Fälle bildeten sich die Symptome nach dem Absetzen des Arzneimittels und nach symptomatischer Behandlung zurück.

# Einschränkung der Nierenfunktion

Bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion wurden bisher keine Studien mit wiederholter Gabe durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2).

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bisher wurden keine klinischen Studien durchgeführt, um die Wechselwirkungen von Riluzol mit anderen Medikamenten zu untersuchen.

*In-vitro-*Studien, die mit mikrosomalen Fraktionen aus menschlichen Leberzellen durchgeführt wurden, ergaben Hinweise dafür, dass CYP 1A2 das Hauptisoenzym bei der ersten Stufe der oxidativen Metabolisierung von Riluzol ist. Hemmstoffe der CYP 1A2 (z. B. Coffein, Diclofenac, Diazepam, Nicergolin, Clomipramin, Imipramin, Fluvoxamin, Phenacetin, Theophyllin, Amitriptylin und Chinolone) können möglicherweise die Eliminationsrate von Riluzol verringern, während Induktoren der CYP 1A2 (z. B. Zigarettenrauch, auf Holzkohle gegrillte Nahrung, Rifampicin und Omeprazol) die Eliminationsrate von Riluzol beschleunigen können.

### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Schwangerschaft

Riluzol Zentiva ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3). Es liegen keine klinischen Erfahrungen bei Schwangeren vor.

### Stillzeit

Riluzol Zentiva ist bei stillenden Frauen kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3). Es ist nicht bekannt, ob Riluzol in die Muttermilch beim Menschen übertritt.

### Fertilität

Bei Ratten wurde eine leichte Beeinträchtigung der Fertilität und Reproduktivität bei einer Dosis von 15 mg/kg KG/Tag festgestellt (die höher als die therapeutische Dosis ist), wahrscheinlich verursacht durch Sedierung und Lethargie.

# 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Patienten sollten vor der Möglichkeit des Auftretens von Benommenheit oder Schwindel gewarnt und angehalten werden, bei Auftreten dieser Symptome auf das Autofahren oder Bedienen von Maschinen zu verzichten.

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

# 4.8 Nebenwirkungen

# Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Bei Patienten, die in klinischen Studien der Phase III mit Riluzol behandelt wurden, traten als häufigste Nebenwirkungen Asthenie, Nausea und in Leberfunktionstests Werte außerhalb des Normbereichs auf.

# Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmender Häufigkeit gemäß der folgenden Konvention angegeben:

Sehr häufig ( $\geq$ 1/10), häufig ( $\geq$ 1/100, <1/10), gelegentlich ( $\geq$ 1/1.000, <1/100), selten ( $\geq$ 1/10.000, <1/1.000), sehr selten (<1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Anämie	schwerwiegende Neutropenie (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Immunsystems			anaphylaktische Reaktion, angioneurotische Ödeme (Quincke- Ödem)	
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerz, Benommenheit, orale Parästhesien und Schläfrigkeit		
Herzerkrankungen		Tachykardie		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			interstitielle Lungenerkrankung (siehe Abschnitt 4.4)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakt <u>s</u>	Nausea	Diarrhö, Bauchschmerzen, Erbrechen	Pankreatitis	
Leber- und Gallenerkrankungen	Leberfunktionstests außerhalb des Normbereichs			Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes				Ausschlag
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie	Schmerzen		

# Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

### Leber- und Gallenerkrankungen

Eine Erhöhung der Alanin-Amino-Transferase (ALT) trat gewöhnlich innerhalb der ersten 3 Monate nach Therapiebeginn mit Riluzol auf. Die Erhöhung war gewöhnlich vorübergehend, und die ALT-Werte fielen unter Fortführung der Therapie mit Riluzol nach 2 bis 6 Monaten unter das Doppelte des oberen Normwertes. Dieser Anstieg kann möglicherweise von Gelbsucht begleitet sein. In klinischen Studien wurde bei Patienten (n = 20) mit einer mehr als 5fachen Erhöhung der ALT, bezogen auf den oberen Normwert, die Therapie beendet, und in den meisten Fällen fielen die Spiegel auf weniger als das 2fache des oberen Normwertes innerhalb von 2 bis 4 Monaten (siehe Abschnitt 4.4). Studienergebnisse deuten darauf hin, dass bei asiatischen Patienten häufiger Leberfunktionswerte außerhalb des Normbereichs auftreten: 3,2 % (194/5995) bei asiatischen Patienten und 1,8 % (100/5641) bei kaukasischen Patienten.

# Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

# 4.9 Überdosierung

In einzelnen Fällen wurden neurologische und psychiatrische Symptome, akute toxische Enzephalopathie mit Stupor, Koma und Methämoglobinämie beobachtet.

Im Falle einer Überdosierung ist die Therapie symptomorientiert und unterstützend.

# 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

# 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: andere Arzneimittel mit Wirkung auf das Nervensystem, ATC-Code: N07XX02.

### Wirkmechanismus

Die Pathogenese der amyotrophen Lateralsklerose (ALS) ist bisher nicht vollständig geklärt. Es liegen aber Hinweise vor, dass Glutamat (der wichtigste exzitatorische Neurotransmitter im ZNS) eine Rolle beim Zelluntergang in dieser Erkrankung spielt.

Riluzol wirkt vermutlich über die Hemmung der Prozesse, die durch Glutamat vermittelt werden. Der Wirkmechanismus ist unklar.

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In einer Studie wurden 155 zuvor randomisierte Patienten mit 100 mg Riluzol/Tag (50 mg 2 x täglich) oder Placebo behandelt und über 12 - 21 Monate beobachtet. Die Überlebensrate, wie im zweiten Absatz des Abschnittes 4.1 definiert, war bei mit Riluzol behandelten Patienten im Vergleich zur Placebogruppe signifikant erhöht. Die mediane Überlebenszeit betrug bei mit Riluzol behandelten Patienten 17,7 Monate gegenüber 14,9 Monaten bei mit Placebo behandelten Patienten.

In einer Dosisfindungsstudie wurden 959 Patienten mit ALS randomisiert, einer der vier Behandlungsgruppen zugeordnet und über 18 Monate beobachtet: Riluzol 50, 100, 200 mg/Tag oder Placebo. Bei mit 100 mg/Tag Riluzol behandelten Patienten war die Überlebensrate im Vergleich zu

Placebo signifikant erhöht. Der Effekt von 50 mg/Tag Riluzol zeigte im Vergleich zu Placebo keine statistische Signifikanz, und der Effekt von 200 mg/Tag war vergleichbar mit dem von 100 mg/Tag. Die mediane Überlebenszeit betrug 16,5 Monate bei mit 100 mg Riluzol/Tag behandelten Patienten im Vergleich zu 13,5 Monaten in der Placebogruppe.

In einer Studie zur Ermittlung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Riluzol bei Patienten in einem späten Krankheitsstadium, die im Parallelgruppen-Design durchgeführt wurde, unterschieden sich die Überlebenszeit und die motorische Funktion unter Riluzol nicht signifikant von der Placebogruppe. In dieser Studie hatten die meisten Patienten eine Vitalkapazität von weniger als 60 %.

In einer Studie zur Ermittlung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Riluzol bei japanischen Patienten, die im Placebo-kontrollierten Doppelblind-Design durchgeführt wurde, wurden 204 zuvor randomisierte Patienten mit 100 mg Riluzol/Tag (50 mg 2 x täglich) oder Placebo behandelt und über 18 Monate beobachtet. In dieser Studie wurde die Wirksamkeit anhand folgender Kriterien beurteilt: Unfähigkeit, ohne Hilfe zu gehen, Verlust der Funktionen der oberen Gliedmaßen, Tracheotomie, Notwendigkeit der mechanischen Beatmung, künstliche Ernährung oder Tod. Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Überlebenszeit ohne Tracheotomie zwischen Patienten, die mit Riluzol oder mit Placebo behandelt wurden. Allerdings war die statistische Aussagekraft des Testes dieser Studie zur Entdeckung von Unterschieden zwischen den Behandlungsgruppen gering. Die Metaanalyse, die diese Studie und jene, die weiter oben beschrieben wurden, umfasste, ergab einen weniger deutlichen Effekt auf die Überlebenszeit für Riluzol im Vergleich zu Placebo, wenn auch die Unterschiede statistisch signifikant blieben.

# 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Riluzol wurde bei gesunden männlichen Probanden nach Einmalgabe von 25 bis 300 mg und nach Mehrfachgabe von 25 bis 100 mg 2 x täglich bestimmt. Riluzol zeigte eine lineare Dosisabhängigkeit der Plasmaspiegel, wobei das pharmakokinetische Profil dosisunabhängig war.

Bei wiederholter Gabe (Behandlung mit 50 mg Riluzol 2 x täglich über 10 Tage) kumuliert unverändertes Riluzol im Plasma bis zur 2fachen Konzentration im Vergleich zu Einzelgaben. Steady-State-Plasmaspiegel werden in weniger als 5 Tagen erreicht.

# Resorption

Riluzol wird nach oraler Gabe schnell resorbiert. Maximale Plasmaspiegel werden innerhalb von 60 - 90 Minuten ( $C_{max} = 173 \pm 72$  (SD) ng/ml) erreicht. Von der applizierten Dosis werden ca. 90 % resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit von Riluzol beträgt  $60 \pm 18$  %.

Eine sehr fettreiche Nahrung verzögert die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Resorption von Riluzol und führt zu einer verringerten Bioverfügbarkeit (Reduktion von  $C_{max}$  um 44 % und AUC um 17 %).

### Verteilung

Riluzol wird in hohem Maße im Körper verteilt und passiert die Blut-Hirn-Schranke. Das mittlere Verteilungsvolumen von Riluzol beträgt  $245 \pm 69$  l (3,4 l/kg KG). Riluzol wird zu etwa 97 % an Protein gebunden. Riluzol bindet hauptsächlich an Serumalbumin und Lipoproteine.

### Biotransformation

Unverändertes Riluzol ist die Hauptkomponente im Plasma. Riluzol wird durch Cytochrom P450 metabolisiert und anschließend glukuronidiert. *In-vitro-*Studien mit menschlichen Leberpräparaten haben gezeigt, dass das Cytochrom-P450 1A2 das wichtigste am Riluzol-Metabolismus beteiligte Isoenzym darstellt. Im Urin wurden drei Phenol-Metaboliten, ein Ureido-Metabolit und unverändertes Riluzol identifiziert.

Der primäre Metabolisierungsweg von Riluzol ist die Oxidation durch Cytochrom P450 1A2 zu N-Hydroxy-Riluzol (RPR112512), dem aktiven Hauptmetaboliten von Riluzol. Dieser Metabolit wird rasch zu O- und N-Glukuroniden konjugiert.

### Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 9-15 Stunden. Riluzol wird hauptsächlich im Urin ausgeschieden.

Die Urin-Gesamtausscheidung beträgt etwa 90 % der Dosis. Glukuronide machen mehr als 85 % der Metaboliten im Urin aus. Nur 2 % der Riluzol-Dosis wurden im Urin unverändert wiedergefunden.

### Besondere Patientengruppen

### Einschränkung der Nierenfunktion

Zwischen Patienten mit mäßiger oder schwerer chronischer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance zwischen 10 und 50 ml·min<sup>-1</sup>) und gesunden Freiwilligen gibt es keinen signifikanten Unterschied in den pharmakokinetischen Parametern nach Einmalgabe von 50 mg Riluzol.

### Ältere Patienten

In älteren Patienten (> 70 Jahre) werden die pharmakokinetischen Parameter von Riluzol durch Mehrfachgabe (Behandlung mit 50 mg Riluzol 2 x täglich über 4 1/2 Tage) nicht beeinflusst.

# Einschränkung der Leberfunktion

Die AUC von Riluzol steigt nach Einmalgabe von 50 mg ungefähr um das 1,7fache bei Patienten mit geringer chronischer Leberinsuffizienz und ungefähr um das 3fache bei Patienten mit mäßiger chronischer Leberinsuffizienz.

### Rasse

Zur Bestimmung der Pharmakokinetik von Riluzol und seines Metaboliten N-Hydroxy-Riluzol wurde eine klinische Studie durchgeführt mit einer 2 x täglichen Gabe über 8 Tage an 16 gesunde japanische und 16 kaukasische männliche Erwachsene. In der japanischen Gruppe wurde eine geringere Konzentration an Riluzol ( $C_{max}$  0,85 [90 % CI 0,68–1,08] und AUC inf. 0,88 [90 % CI 0,69–1,13] und eine ähnliche Konzentration des Metaboliten gezeigt. Die klinische Bedeutung dieser Ergebnisse ist nicht bekannt.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Weder bei Ratten noch bei Mäusen zeigte Riluzol ein kanzerogenes Potenzial.

Standardtests zur Genotoxizität, die mit Riluzol durchgeführt wurden, verliefen negativ. Untersuchungen mit dem aktiven Hauptmetaboliten von Riluzol ergaben bei zwei *In-vitro-*Tests positive Ergebnisse. Bei sieben anderen *In-vitro-* und *In-vivo-*Standardtests zeigten intensive Untersuchungen kein genotoxisches Potenzial des Metaboliten. Auf Basis dieser Daten und unter Berücksichtigung der negativen Untersuchungen zur Kanzerogenität von Riluzol an Ratten und Mäusen wird der genotoxische Effekt dieses Metaboliten für Menschen als nicht relevant betrachtet.

Reduktionen in den Parametern der Erythrozyten und/oder Veränderungen in den Leberparametern wurden gelegentlich in subakuten oder chronischen Toxizitätsstudien mit Ratten und Affen bemerkt.

In Hunden wurde hämolytische Anämie beobachtet.

In einer einzelnen Toxizitätsstudie fehlten die Corpora lutea in den Ovarien weiblicher Ratten häufiger in der Behandlungs- als in der Kontrollgruppe. Dieser Befund trat weder in einer anderen Studie noch bei einer anderen Spezies auf.

Alle diese Befunde traten bei Dosierungen auf, die um das 2- bis 10fache höher lagen als die menschliche therapeutische Dosis von 100 mg/Tag.

In trächtigen Ratten gelangte <sup>14</sup>C-Riluzol über die Plazenta in die Föten. In Ratten führte Riluzol zu einer Abnahme der Trächtigkeitsrate und der Zahl der Implantate bei einer mindestens doppelt so hohen Dosierung im Vergleich zu der systemischen Gabe beim Menschen in der klinischen Behandlung. In Reproduktionsstudien bei Tieren wurden keine Missbildungen festgestellt.

<sup>14</sup>C-Riluzol ist in der Muttermilch bei Ratten festgestellt worden.

### 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

### Kern

Calciumhydrogenphosphat Mikrokristalline Cellulose Hochdisperses Siliciumdioxid Magnesiumstearat Croscarmellose-Natrium

# Überzug

Hypromellose Macrogol 6.000 Titandioxid (E 171)

# 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Riluzol Zentiva-Tabletten sind in opaken PVC/Alu-Blistern verpackt. Jede Packung enthält 28, 56, 98, 112 oder 168 Tabletten. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

# 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

# 7. INHABER DER ZULASSUNG

Zentiva k.s. U kabelovny 130 102 37 Prag 10 Tschechische Republik

# 8. ZULASSUNGSNUMMERN

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 DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 07. Mai 2012

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 09. Januar 2017

# 10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

### **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

# A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

# B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

# C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

# D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• Risikomanagement-Plan (RMP)

Nicht zutreffend.

# ANHANG III ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG
FALTSCHACHTEL
1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS
Riluzol Zentiva 50 mg Filmtabletten Riluzol
2. WIRKSTOFF(E)
Jede Filmtablette enthält 50 mg Riluzol.
3. SONSTIGE BESTANDTEILE
4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT
56 Filmtabletten 28 Filmtabletten 98 Filmtabletten 112 Filmtabletten 168 Filmtabletten
5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG
Packungsbeilage beachten. Zum Einnehmen
6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST
Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.
7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH
8. VERFALLDATUM
verwendbar bis
9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG
10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Zentiva k.s. U kabelovny 130			
102 37 Prag 10			
Tschechische Republik			
12. ZULASSUNGSNUMMER(N)			
EU/1/12/768/001 – 56 Filmtabletten			
EU/1/12/768/002 - 28 Filmtabletten EU/1/12/768/003 - 98 Filmtabletten			
EU/1/12/768/004 - 112 Filmtabletten			
EU/1/12/768/005 - 168 Filmtabletten			
13. CHARGENBEZEICHNUNG			
ChB.			
14. VERKAUFSABGRENZUNG			
15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH			
16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT			
Riluzol Zentiva			
Kiluzoi Zenuva			
1 INDIVIDUELLES EDVENBUNGSMEDVMAL AD DADGODE			
1. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE			
2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.			
2. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES			
FORMAT			
PC:			
SN: NN:			

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN		
DVC/ATTIMINITIA DI ICTED		
PVC/ALUMINIUM BLISTER		
1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS		
Riluzol Zentiva 50 mg Filmtabletten		
Riluzol		
2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS		
Zentiva k.s.		
3. VERFALLDATUM		
verw. bis		
4. CHARGENBEZEICHNUNG		
ChB.		
5. WEITERE ANGABEN		

**B. PACKUNGSBEILAGE** 

### Gebrauchsinformation: Information für Anwender

# Riluzol Zentiva 50 mg Filmtabletten

Riluzol

# Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

# Was in dieser Packungsbeilage steht

- 1. Was ist Riluzol Zentiva und wofür wird es angewendet?
- 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Riluzol Zentiva beachten?
- 3. Wie ist Riluzol Zentiva einzunehmen?
- 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
- 5. Wie ist Riluzol Zentiva aufzubewahren?
- 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

# 1. Was ist Riluzol Zentiva und wofür wird es angewendet?

### Was ist Riluzol Zentiva?

Der Wirkstoff von Riluzol Zentiva ist Riluzol, welches im Nervensystem wirkt.

### Wofür wird Riluzol Zentiva angewendet?

Riluzol Zentiva wird angewendet bei Patienten mit amyotropher Lateralsklerose (ALS).

ALS ist eine Form der Erkrankung der motorischen Nerven, bei der die Nervenzellen angegriffen werden, die für die Aussendung von Signalen an die Muskeln verantwortlich sind. Dies führt zu Schwäche, Muskelschwund und Lähmung.

Die Zerstörung der Nervenzellen bei der Erkrankung der motorischen Neurone kann durch zu viel Glutamat (ein chemischer Botenstoff) im Gehirn und Rückenmark verursacht sein. Riluzol Zentiva stoppt die Freisetzung von Glutamat, und dies kann helfen zu verhindern, dass die Nervenzellen geschädigt werden.

Bitte fragen Sie Ihren Arzt nach weiteren Informationen über ALS und den Grund, warum Ihnen dieses Arzneimittel verschrieben wurde.

### 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Riluzol Zentiva beachten?

### Riluzol Zentiva darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie **allergisch** gegen Riluzol oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind,
- wenn Sie eine **Lebererkrankung** oder erhöhte Blutspiegel einiger Leberenzyme (Transaminasen) haben,
- wenn Sie schwanger sind oder stillen.

### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Riluzol Zentiva einnehmen:

- wenn Sie **Leberprobleme** haben; Gelbfärbung der Haut oder des Augapfels (Gelbsucht), Juckreiz am ganzen Körper, sich unwohl fühlen, krank sind,
- wenn Ihre **Nieren** nicht richtig funktionieren,
- wenn Sie **Fieber** haben: Dies kann aufgrund einer niedrigen Zahl der weißen Blutzellen auftreten, was zu einem erhöhten Risiko für Infektionen führt.

Wenn bei Ihnen etwas davon zutrifft oder Sie sich nicht sicher sind, fragen Sie Ihren Arzt. Er wird entscheiden, was zu tun ist.

### Kinder und Jugendliche

Wenn Sie jünger als 18 Jahre sind: Die Anwendung von Riluzol Zentiva wird nicht empfohlen, da keine Informationen über die Anwendung in dieser Altersgruppe vorliegen.

### Einnahme von Riluzol Zentiva zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

# Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit

Sie DÜRFEN Riluzol Zentiva NICHT einnehmen, wenn Sie schwanger sind oder vermuten, dass Sie schwanger sind, oder wenn Sie stillen.

Wenn Sie vermuten, dass Sie schwanger sind oder wenn Sie vorhaben zu stillen, fragen Sie Ihren Arzt um Rat, bevor Sie Riluzol Zentiva einnehmen.

# Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Sie dürfen mit dem Auto fahren oder Maschinen bedienen, wenn Sie sich nach der Einnahme des Arzneimittels nicht schwindelig oder benommen fühlen.

# 3. Wie ist Riluzol Zentiva einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis beträgt eine Tablette 2-mal täglich.

Nehmen Sie das Arzneimittel alle 12 Stunden regelmäßig zur selben Tageszeit (z. B. morgens und abends) ein.

### Wenn Sie eine größere Menge von Riluzol Zentiva eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie zu viele Tabletten eingenommen haben, wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt oder an das nächstgelegene Notfallkrankenhaus.

### Wenn Sie die Einnahme von Riluzol Zentiva vergessen haben

Wenn Sie einmal die Einnahme einer Tablette vergessen haben, lassen Sie diese Einnahme ausfallen und nehmen Sie die nächste Tablette zum ursprünglich geplanten Zeitpunkt ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

#### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

#### WICHTIG

### Informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich.

- wenn Sie Fieber bemerkt haben (Erhöhung der Temperatur), da Riluzol Zentiva eine Verringerung der Zahl der weißen Blutkörperchen bewirken kann. Ihr Arzt wird eine Blutprobe nehmen, um die Zahl der weißen Blutkörperchen zu bestimmen, die wichtig sind für die Abwehr von Infektionen,
- wenn Sie eines der folgenden Anzeichen bemerken: Gelbfärbung der Haut oder des Augapfels (Gelbsucht) und Juckreiz am ganzen Körper, oder Sie sich unwohl fühlen oder krank sind, da dies Zeichen einer Lebererkrankung (Hepatitis) sein können. Während Sie Riluzol Zentiva einnehmen, wird Ihr Arzt regelmäßige Blutuntersuchungen durchführen, um sich zu vergewissern, dass dies nicht auftritt,
- wenn Sie Husten oder Schwierigkeiten beim Atmen bemerkt haben, da dies Anzeichen einer Lungenerkrankung (interstitielle Lungenerkrankung genannt) sein können.

### Andere Nebenwirkungen

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen) von Riluzol Zentiva sind:

- Müdigkeit,
- Unwohlsein.
- erhöhte Werte einiger Leberenzyme (Transaminasen).

**Häufige Nebenwirkungen** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen) von Riluzol Zentiva sind:

Benommenheit Missempfindungen ("Kribbeln") im Erbrechen Mundbereich

Beschleunigung des Herzschlages Schläfrigkeit

Durchfall Kopfschmerzen Bauchschmerzen Schmerz

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen) von Riluzol Zentiva sind:

- Anämie,
- allergische Reaktionen.
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis).

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) von Riluzol Zentiva sind:

Ausschlag.

# Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch

für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in <u>Anhang V</u> aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

### 5. Wie ist Riluzol Zentiva aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach "verwendbar bis" und dem Blister nach "verw. bis" angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

# 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was Riluzol Zentiva enthält

- Der Wirkstoff ist: Riluzol.
- Die sonstigen Bestandteile sind:

Kern: Calciumhydrogenphosphat, mikrokristalline Cellulose, hochdisperses Siliciumdioxid,

Magnesiumstearat, Croscarmellose-Natrium.

Überzug: Hypromellose, Macrogol 6.000, Titandioxid (E 171).

# Wie Riluzol Zentiva aussieht und Inhalt der Packung

Die Tabletten sind mit einem Filmüberzug versehen, kapselförmig und weiß. Jede Tablette enthält 50 mg Riluzol und weist auf einer Seite die Gravur "RPR 202" auf.

Riluzol Zentiva ist erhältlich in einer Packung mit 28, 56, 98, 112, 168 Tabletten zum Einnehmen. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

# **Pharmazeutischer Unternehmer**

Zentiva k.s. U kabelovny 130 102 37 Prag 10 Tschechische Republik

# Hersteller

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

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

### België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s. Tél/Tel: +32 (78) 700 112 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

# 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: +34 671 365 828

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: +353 818 882 243

PV-Ireland@zentiva.com

# Ísland

Zentiva Denmark ApS Sími: +354 539 5025

PV-Iceland@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 2034 1796

PV-Malta@zentiva.com

### Nederland

Zentiva, k.s.

Tel: +31 202 253 638

PV-Netherlands@zentiva.com

### Norge

Zentiva Denmark ApS

Tlf: +45 787 68 400

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

# Italia

Zentiva Italia S.r.l. Tel:+39-800081631 PV-Italy@zentiva.com

# Κύπρος

Zentiva, k.s.

Tηλ: +30 211 198 7510 PV-Cyprus@zentiva.com

# Latvija

Zentiva, k.s.

Tel: +371 67893939 PV-Latvia@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

# Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM/YYYY}.

# Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.