

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Riluzole Zentiva 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg rilutsolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

Tabletit ovat kapselinmuotoisia, valkoisia ja niihin on kaiverrettu ”RPR 202” toiselle puolelle.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Riluzole Zentiva on indikoitu potilaille, joilla on amyotrofinen lateraaliskleroosi (ALS), pidentämään elinaikaa tai aikaa ennen mekaanista ventilaatiota.

Kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet Riluzole Zentivan pidentävän ALS-potilaiden elinaikaa (ks. kohta 5.1). Elinaika määriteltiin siten, että potilas oli elossa ilman intubointia ja mekaanista ventilaatiota ja ilman trakeotomiaa.

Ei ole todisteita siitä, että Riluzole Zentivalla olisi terapeuttista vaikutusta motoriikkaan, keuhkofunktion, faskikulaatioihin, lihasvoimaan ja motorisiin oireisiin. Riluzole Zentivalla ei ole osoitettu olevan vaikutusta loppuvaiheen ALS:iin.

Riluzole Zentivan turvallisuutta ja tehoa on tutkittu ainoastaan ALS:ssa. Näin ollen sitä ei tulisi käyttää potilaille, joilla on muita motorisen neuronin sairauksien muotoja.

4.2 Annostus ja antotapa

Riluzole Zentiva -hoito tulisi aloittaa ainoastaan erikoislääkäreiden toimesta, joilla on kokemusta motorisen neuronin sairauksien hoidosta.

Annostus

Suosittelun vuorokausiannos aikuisille tai iäkkäille potilaille on 100 mg (50 mg 12 tunnin välein). Suurempien vuorokausiannosten ei voida olettaa merkittävästi lisäävän saatavaa hyötyä.

Erityispotilasryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Riluzole Zentivaa ei suositella potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta, koska tutkimuksia toistuvilla annoksilla ei ole tehty tällä potilasryhmällä (ks. kohta 4.4).

Iäkkäät

Farmakokineettisten tietojen perusteella ei Riluzole Zentivan käytölle tässä potilasryhmässä ole erityisohjeita.

Maksan vajaatoiminta

Ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2

Pediatriset potilaat

Riluzole Zentivan käyttöä pediatriisille potilaille ei suositella, koska tiedot rilutsolin turvallisuudesta ja tehosta lapsilla tai nuorilla esiintyvissä neurodegeneratiivisissa sairauksissa puuttuvat.

Antotapa

Suun kautta

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Maksasairaus tai aloitusvaiheen transaminaasiarvot 3 kertaa korkeammat kuin viitearvojen ylärajat.

Raskaana olevat ja imettävät potilaat.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Maksan vajaatoiminta

Rilutsolia tulee määrätä varoen potilaille, joilla on ollut maksan vajaatoimintaa, tai potilaille, joilla on lievästi kohonneet seerumin transaminaasi- (ALAT; ASAT; kolminkertaiset arvot viitearvojen ylärajoihin verrattuna) bilirubiini- ja/tai gamma-glutamyyli-transferaasiarvot. Useiden maksafunktio-testien (etenkin bilirubiiniarvon) nousu on rilutsolin käytön este (ks. kohta 4.8).

Hepatiitin riskin vuoksi tulee seerumin transaminaasiarvot, mukaan lukien ALAT, määrittää ennen rilutsolihoitoa aloittamista ja sen aikana. ALAT tulee määrittää kerran kuukaudessa 3 ensimmäisen kuukauden aikana, sitten 3 kuukauden välein ensimmäisen vuoden loppuun ja sen jälkeen ajoittain. ALAT-arvoja tulee seurata tiheämmin potilailta, joiden ALAT-arvot nousevat.

Rilutsolin käyttö tulee keskeyttää, jos ALAT-arvo nousee 5-kertaiseksi viitearvojen ylärajaan nähden. Annoksen laskemisesta tai hoidon uudelleen aloittamisesta ei ole kokemusta potilaista, joiden ALAT on noussut 5-kertaiseksi viitearvojen ylärajaan nähden. Rilutsolin antamista uudelleen potilaille ei tässä tilanteessa voida suositella.

Neutropenia

Potilaita on kehoitettava ilmoittamaan kaikista kuumetaudeista lääkärilleen. Saatuaan ilmoitukset kuumetaudista lääkärin on heti tutkittava valkosolut ja neutropenian ilmetessä keskeytettävä rilutsolihoito (ks. kohta 4.8).

Interstitiaalinen keuhkosairaus

Tapauksia interstitiaalisesta keuhkosairaudesta on raportoitu esiintyneen potilailla, joita on hoidettu rilutsolilla. Osa tapauksista on ollut vaikeita (ks. kohta 4.8). Jos kehittyy hengitystieoireita, kuten kuivaa yskää ja/tai hengenahdistusta, on otettava keuhkojen röntgenkuva. Rilutsolin käyttö on keskeytettävä heti, jos löydökset viittaavat interstitiaaliin keuhkosairauteen (esim. molemminpuolinen diffuusi keuhkosamentuma). Suurimmassa osassa raportoiduista tapauksista oireet hävisivät lääkkeen keskeyttämisen ja oireenmukaisen hoidon jälkeen.

Munuaisten vajaatoiminta

Tutkimuksia toistetuilla annoksilla ei ole tehty munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.2).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kliinisiä tutkimuksia, joissa arvioitaisiin rilutsolin yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa, ei ole tehty.

In vitro -tutkimukset ihmisen maksan mikrosomipreparaateilla viittaavat siihen, että CYP1A2 on rilutsolin alkuoksidatioon osallistuva tärkein isoentsyymi. CYP1A2:n estäjät (esim. kofeiini, diklofenaakki, diatsepaami, nikergoliini, klomipramiini, imipramiini, fluvoksamiini, fenasetiini, teofylliini, amitriptyliini ja kinolonit) voivat vähentää rilutsolin eliminaationopeutta, kun taas CYP1A2:n induktorit (esim. tupakansavu, hiiligrillissä valmistettu ruoka, rifampisiini ja omepratsoli) voivat lisätä rilutsolin eliminaationopeutta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Riluzole Zentiva on vasta-aiheinen raskauden aikana (ks. kohdat 4.3 ja 5.3). Raskauden aikaiset kliiniset kokemukset rilutsolin käytöstä puuttuvat.

Imetys

Riluzole Zentiva on vasta-aiheinen imetyksen aikana (ks. kohdat 4.3 ja 5.3). Ei tiedetä, erittyykö rilutsolia ihmisen maitoon.

Hedelmällisyys

Rotilla tehdyissä fertiliteettitutkimuksissa havaittiin lievä lisääntymistoimintaa ja fertiliteettiä heikentävä vaikutus annoksilla 15 mg/kg päivässä (joka on suurempi kuin terapeuttinen annos). Luultavasti tämä johtuu sedaatiosta ja letargiasta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Potilaita tulisi varoittaa mahdollisesti esiintyvistä huimauksesta tai kiertohuimauksesta ja neuvoa olemaan ajamatta tai käyttämättä koneita, mikäli näitä oireita esiintyy.

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Faasin III kliinisissä tutkimuksissa, joissa ALS-potilaita hoidettiin rilutsolilla, yleisimmin raportoidut haittavaikutukset olivat astenia, pahoinvointi ja poikkeavat maksan toimintakokeiden tulokset.

Haittavaikutustaulukko

Alla luetellut haittavaikutukset on luokiteltu yleisyyden mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos			Anemia	Vaikea neutropenia (ks. kohta 4.4)
Immuunijärjestelmä			Anafylaktoidinen reaktio, angioedeema	
Hermosto		Päänsärky, heitehuimaus, suun tunnottomuus ja uneliaisuus		
Sydän		Takykardia		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Interstitiaalinen keuhkosairaus (ks. kohta 4.4)	
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi	Ripuli, vatsakipu, oksentelu	Pankreatiitti	
Maksa ja sappi	Poikkeavat maksan toimintakokeiden tulokset			Hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudos				Ihottuma
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia	Kipu		

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Maksa ja sappi

Kohonneet alaniiniaminotransferaasiarvot ilmaantuivat yleensä 3 kuukauden kuluessa rilutsolihoiton aloittamisesta; ne olivat yleensä ohimeneviä ja arvot korjaantuivat alle kaksinkertaisiksi viitearvojen ylärajaan nähden 2–6 kuukauden kuluttua hoitoa jatkettaessa. Arvojen kohoamiseen saattoi liittyä keltaisuutta. Kliinisiin tutkimuksiin osallistuneiden potilaiden (n=20), joiden ALAT-arvo nousi 5-kertaiseksi viitearvojen ylärajaan nähden, hoito keskeytettiin, ja arvot korjaantuivat useimmissa tapauksissa alle kaksinkertaisiksi viitearvojen ylärajaan nähden 2–4 kuukauden kuluessa (ks. kohta 4.4).

Tutkimustulokset viittaavat siihen, että aasialaiset potilaat voivat olla herkempiä poikkeavuuksille maksan toimintakokeissa – 3,2 % (194/5995) aasialaisista ja 1,8 % (100/5641) kaukaasialaisista potilaista.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yksittäistapauksissa on todettu neurologisia ja psyykkisiä oireita, akuuttia toksista enkefalopatiaa, johon liittyy horros/jäykkyys, koomaa ja methemoglobinemiaa.

Yliannostuksen sattuessa hoito on oireiden mukaista ja elintoimintoja tukevaa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut hermostoon vaikuttavat lääkeaineet, ATC-koodi: N07XX02.

Vaikutusmekanismi

Vaikkei ALS:n patogeenesi ole täysin selvillä, on epäilty, että glutamaatilla (keskushermoston primaarinen eksitatorinen välittäjäaine) on osuutta solun kuolemaan tässä sairaudessa.

Rilutsolin oletetaan vaikuttavan glutamaattiprosessien estoon. Vaikutusmekanismi on epäselvä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Tutkimuksessa 155 potilasta satunnaistettiin saamaan rilutsolia 100 mg/päivä (50 mg kahdesti päivässä) tai plaseboa ja potilaita seurattiin 12–21 kuukauden ajan. Elinaika, kuten se on määritetty kohdan 4.1 toisessa kappaleessa, piteni merkittävästi potilailla, jotka saivat rilutsolia verrattuna plaseboa saaneisiin potilaisiin. Keskimääräinen elinaika oli 17,7 kuukautta rilutsoliryhmässä ja 14,9 kuukautta plaseboryhmässä.

Annos-vastetutkimuksessa 959 ALS-potilasta satunnaistettiin yhteen neljästä hoitoryhmästä: rilutsoli 50, 100 tai 200 mg/päivä tai plasebo. Potilaita seurattiin 18 kuukauden ajan. Potilailla, jotka saivat rilutsolia 100 mg/päivä, elinaika oli merkittävästi pidempi verrattuna plaseboa saaneisiin potilaisiin. Vaikutus rilutsolia 50 mg päivässä saaneessa ryhmässä ei ollut tilastollisesti merkitsevä verrattuna plaseboon ja vaikutus 200 mg:n ryhmässä oli lähes sama kuin ryhmässä, joka sai 100 mg päivässä. Keskimääräinen elinaika oli liki 16,5 kuukautta rilutsoliryhmässä annoksella 100 mg/päivä ja 13,5 kuukautta plaseboryhmässä.

Rinnakkaisryhmillä tehdyssä tutkimuksessa, jossa tutkittiin rilutsolin tehoa ja turvallisuutta taudin myöhäisvaiheessa, elinaika ja motorinen toiminta rilutsoliryhmässä ei eronnut merkittävästi plaseboryhmästä. Tässä tutkimuksessa suurimmalla osalla potilaista oli vitaalikapasiteetin suhteellinen osuus pienempi kuin 60 %.

Plasebokontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa, jossa selvitettiin rilutsolin tehoa ja turvallisuutta japanilaispotilailla, 204 potilasta satunnaistettiin saamaan joko rilutsolia 100 mg/vrk (50 mg x 2) tai plaseboa ja heitä seurattiin 18 kuukauden ajan. Tässä tutkimuksessa tehoa arvioitiin seuraavien seikkojen perusteella: kyvyttömyys kävellä yksin, yläraajan toimimattomuus, trakeostomia, hengityslaitteen tarve, ravinto mahaletkun kautta tai kuolema. Ilman trakeostomia eläneet rilutsolia saavat potilaat eivät eronneet merkittävästi plaseboryhmän potilaista. Tämän tutkimuksen erotusvoima hoitoryhmien välillä oli kuitenkin vähäinen. Meta-analyysissä käsiteltiin tämän ja edellä kuvattujen tutkimusten potilaat, ja siinä todettiin vähemmän silmiinpistävä vaikutus rilutsoliryhmän elossaoloaikaan plaseboon nähden, vaikka ero olikin edelleen tilastollisesti merkitsevä.

5.2 Farmakokinetiikka

Rilutsolin farmakokinetiikkaa on tutkittu terveillä vapaaehtoisilla miehillä oraalisen kerta-annoksen (25–300 mg) ja toistetun oraalisen annoksen (25–100 mg 2 kertaa vuorokaudessa) jälkeen. Plasman lääkeainepitoisuudet nousevat lineaarisesti annoksen myötä ja farmakokineettinen profiili on annoksesta riippumaton.

Toistetussa annossa (10 päivän hoito 50 mg rilutsolia x 2), muuttumatonta rilutsolia kertyy plasmaan noin kaksinkertaisesti ja vakaa tila saavutetaan alle viidessä päivässä.

Imeytyminen

Rilutsoli imeytyy nopeasti oraalisen annon jälkeen ja enimmäispitoisuudet plasmassa saavutetaan 60–90 minuutin kuluessa ($C_{\max} = 173 \pm 72$ (SD) ng/ml). Noin 90 % annoksesta imeytyy ja absoluuttinen hyötyosuus on 60 ± 18 %.

Imeytymisnopeus ja imeytyvä määrä pienenevät, kun rilutsoli otetaan runsasrasvaisten aterioiden yhteydessä (C_{\max} laskee 44 %, AUC laskee 17 %).

Jakautuminen

Rilutsoli jakautuu laajalti kaikkialle elimistöön ja sen on todettu läpäisevän veriaivoesteen. Rilutsolin jakautumistilavuus on noin 245 ± 69 l (3,4 l/kg). Rilutsoli on noin 97 %:sti proteiiniin sitoutuneena ja se sitoutuu pääasiassa seerumin albumiiniin ja lipoproteiineihin.

Biotransformaatio

Rilutsoli on plasmassa enimmäkseen muuttumattomana ja se metaboloituu pääasiassa sytokromi P450 -entsyymien ja sitä seuraavan glukuronidoitumisen kautta. *In vitro* -tutkimuksissa on ihmisen maksapreparaatteja käyttäen osoitettu, että sytokromi P450 1A2 on pääasiallinen isoentsyymi, joka osallistuu rilutsolin metaboliaan. Virtsasta todetut metaboliitit ovat kolme fenolijohdosta, yksi ureidojohdos ja muuttumaton rilutsoli.

Rilutsolin pääasiallinen metaboliareitti on sytokromin P450 1A2 katalysoima alkuvaiheen oksidaatio. Tuotteena syntyy N-hydroksi-rilutsolia (RPR112512), joka on rilutsolin aktiivinen päämetaboliitti. Glukuronidi konjugoidaan nopeasti tähän metaboliittiin, jolloin muodostuu joko O- tai N-glukuronidia.

Eliminaatio

Eliminaation puoliintumisaika on 9–15 tuntia. Rilutsoli eliminoituu pääasiassa virtsaan. Kaikkiaan virtsaan erittyy noin 90 % annoksesta. Glukuronidien osuus on yli 85 % virtsan metaboliiteista. Ainoastaan 2 % rilutsolin annoksesta on löydetty virtsasta muuttumattomana.

Erityispotilasryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Farmakokineettisissä parametreissa ei ole merkitsevää eroa kohtalaisesta tai vaikeasta kroonisesta munuaisten vajaatoiminnasta (kreatiniinipuhdistuma 10–50 ml/min) kärsivien potilaiden ja terveiden vapaaehtoisten välillä annettaessa 50 mg rilutsolia oraalisen kerta-annoksena.

Iäkkäät

Rilutsolin farmakokineettiset parametrit iäkkäillä potilailla (> 70 vuotta) eivät muutu annettaessa sitä toistuvasti annoksina 50 mg kaksi kertaa päivässä 4,5 päivän ajan.

Maksan vajaatoiminta

Rilutsolin pitoisuuspinta-ala (AUC) 50 mg:n oraalisen kerta-annoksen jälkeen kasvoi 1,7-kertaiseksi, kun potilailla oli lievä krooninen maksan vajaatoiminta, ja 3-kertaiseksi, kun potilailla oli kohtalainen krooninen maksan vajaatoiminta.

Rotu

Rilutsolin ja sen metaboliitin, N-hydroksirilutsolin, farmakokinetiikkaa arvioitiin kliinisessä tutkimuksessa, jossa rilutsolia annettiin suun kautta kahdesti vuorokaudessa 8 päivän ajan 16 japanilaiselle ja 16 kaukaasialaiselle terveelle, aikuiselle miehelle. Tutkimuksessa kävi ilmi japanilaisryhmän vähäisempi altistuminen rilutsolille (C_{\max} 0,85 [90 % CI 0,68–1,08] ja AUC_{inf} 0,88 [90 % CI 0,69–1,13] ja samankaltainen altistuminen metaboliitille. Näiden tulosten kliinistä merkitystä ei tiedetä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rilutsoli ei ole osoittautunut karsinogeeniseksi rotilla eikä hiirillä.

Rilutsolilla tehdyt tavanomaiset genotoksisuustestit olivat negatiivisia. Rilutsolin aktiivisella päämetaboliitilla tehtyjen testien tulokset olivat kahdessa *in vitro* -testissä positiivisia. Intensiivisessä testaamisessa käyttäen seitsemää muuta tavanomaista *in vitro* tai *in vivo* -tutkimusta ei saatu viitteitä metaboliitin genotoksisuudesta. Metaboliitin genotoksista vaikutusta ei pidetä ihmisille merkitseväenä tämän aineiston perusteella ottaen huomioon rilutsolilla saadut negatiiviset karsinogeenisuustulokset hiirillä ja rotilla.

Punasoluarvojen alenemista ja/tai maksa-arvojen muutoksia todettiin epäjohdonmukaisesti subakuuteissa ja kroonisissa toksisuuskokeissa rotalla ja apinalla. Hemolyyttistä anemiaa todettiin koirilla.

Yhdessä toksisuustutkimuksessa keltarauhasen puuttumista todettiin useammin hoidettujen kuin verrokkirottien munasarjoissa. Kyseessä on yksittäinen havainto eikä sitä todettu missään muussa tutkimuksessa eikä muilla lajeilla.

Kaikki tulokset havaittiin annoksilla, jotka olivat 2–10 kertaa korkeammat kuin ihmisillä annoksella 100 mg/päivä.

Raskaana olevalla rotalla ¹⁴C-rilutsolin on todettu kulkeutuvan istukan läpi sikiöön. Rotilla rilutsoli vähensi raskaaksi tulemisen mahdollisuutta ja implantaatioiden määrää annostasolla, joka oli vähintään kaksinkertainen kliinisessä hoidossa ihmisille annettuun systeemiseen annokseen nähden. Eläinten lisääntymistutkimuksissa ei ole havaittu epämuodostumia.

¹⁴C-rilutsolia on todettu imettävien rottien maidossa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ydin

Vedetön kaksiemäksinen kalsiumfosfaatti
Mikrokiteinen selluloosa
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Magnesiumstearaatti
Kroskarmelloosinatrium

Päällyste

Hypromelloosi
Makrogoli 6000
Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Tabletit on pakattu läpinäkymättömiin PVC/alumiini-läpipainopakkausihin.

Jokainen pakkaus sisältää 28, 56, 98, 112 tai 168 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Zentiva k.s.

U kabelovny 130

102 37 Prague 10

Tšekki

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 7. toukokuuta 2012

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 9. tammikuuta 2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

Opella Healthcare International SAS
56, Route de Choisy
60200 Compiègne
Ranska.

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Ei sovelleta.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Riluzole Zentiva 50 mg kalvopäällysteiset tabletit
rilutsoli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg rilutsolia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

56 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
98 kalvopäällysteistä tablettia
112 kalvopäällysteistä tablettia
168 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Riluzole Zentiva

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

PVC/ALUMIINI LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Riluzole Zentiva 50 mg kalvopäällysteiset tabletit
rilutsoli

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Zentiva k.s.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Riluzole Zentiva 50 mg kalvopäällysteiset tabletit rilutsoli

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärisi tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Riluzole Zentiva on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Riluzole Zentivaa
3. Miten Riluzole Zentivaa otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Riluzole Zentivan säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Riluzole Zentiva on ja mihin sitä käytetään

Mitä Riluzole Zentiva on

Riluzole Zentivan vaikuttava aine on rilutsoli, joka vaikuttaa hermostoon.

Mihin Riluzole Zentivaa käytetään

Riluzole Zentivaa käytetään potilaille, joilla on amyotrofinen lateraaliskleroosi (ALS).

ALS on motorisen neuronin sairaus, jossa lihaksiin käskyjä lähettävien hermosolujen vaurioituminen aiheuttaa heikkoutta, lihasten surkastumista ja halvaantumista.

Motorisen neuronin sairauudessa hermosolujen tuhoutuminen voi johtua liiallisesta glutamaatin (kemiallisen välittäjäaineen) määrästä aivoissa ja selkäytimessä. Riluzole Zentiva estää glutamaatin vapautumisen ja tämä voi auttaa estämään hermosolujen vaurioitumista.

Keskustele lääkärisi kanssa saadaksesi lisätietoa ALS:ista ja siitä, miksi lääke on määrätty sinulle.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Riluzole Zentivaa

Älä ota Riluzole Zentivaa

- jos olet **allerginen** rilutsolille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6),
- jos sinulla on **maksasairaus** tai joidenkin maksaentsyymien (transaminaasien) kohonneita veriarvoja,
- jos olet **raskaana tai imetät**.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Riluzole Zentivaa,

- jos sinulla on **maksavaivoja**: ihon tai silmän valkuaisten keltaisuutta (keltatauti), kutinaa koko vartalolla, pahoinvointia, oksentelua

- jos **munuaisesi** eivät toimi kunnolla
- jos sinulla on **kuumetta**: se voi johtua vähäisestä valkosolujen määrästä, joka voi lisätä tulehdusriskiä.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua, tai jos olet epävarma, kerro asiasta lääkärillesi. Hän päättää, miten toimia.

Lapset ja nuoret

Jos olet alle 18-vuotias, Riluzole Zentivan käyttöä ei suositella, sillä lääkkeen käytöstä tässä potilasryhmässä ei ole saatavilla tietoja.

Muut lääkevalmisteet ja Riluzole Zentiva

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai imetät, Riluzole Zentivaa EI SAA käyttää.

Jos epäilet olevasi raskaana tai aiot imettää, kysy lääkäriltäsi neuvoa ennen Riluzole Zentivan käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Voit ajaa tai käyttää mitä tahansa työvälineitä tai koneita, ellei sinua huimaa tai heikota tämän lääkkeen ottamisen jälkeen.

3. Miten Riluzole Zentivaa otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suositteltu annos on yksi tabletti kahdesti päivässä.

Tabletit otetaan suun kautta 12 tunnin välein samaan aikaan joka päivä (esim. aamulla ja illalla).

Jos otat enemmän Riluzole Zentivaa kuin sinun pitäisi

Jos otat liian monta tablettia, ota välittömästi yhteys lääkäriisi, lähimmän sairaalan ensiapuun tai Myrkytystietokeskukseen.

Jos unohdat ottaa Riluzole Zentivaa

Jos unohdat ottaa tabletin, jätä se kokonaan ottamatta ja ota seuraava tabletti normaalina ottoajankohtana.

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi tabletin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

TÄRKEÄÄ

Kerro välittömästi lääkärillesi

- jos sinulle ilmaantuu **kuumetta** (lämmönnousua), sillä Riluzole Zentiva voi aiheuttaa valkosolujen määrän vähenemistä. Lääkärisi voi ottaa verikokeita tarkistaakseen valkosolujen määrän, sillä valkosolut ovat tärkeitä tulehdusten vastustamisessa.
- jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista oireista: ihosi tai silmän valkuaistesi keltaisuutta

(keltatauti), kutinaa koko vartalolla, pahoinvointia, oksentelua, sillä nämä voivat olla **maksasairauden** (hepatiitin) oireita. Lääkärisi voi ottaa verikokeita säännöllisesti Riluzole Zentiva -hoidon aikana varmistaakseen, ettei maksasairautta ilmene.

- jos sinulle ilmaantuu yskää tai hengitysvaikeuksia, sillä nämä voivat olla oireita keuhkosairaudesta (interstitiaalinen keuhkosairaus).

Muita haittavaikutuksia

Hyvin yleisiä Riluzole Zentivan aiheuttamia **haittavaikutuksia** (voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä) ovat:

- väsymys
- pahoinvointi
- tiettyjen maksaentsyymien (transaminaasien) kohonneet veriarvot.

Yleisiä Riluzole Zentivan aiheuttamia **haittavaikutuksia** (voi esiintyä alle 1 käyttäjällä 10:stä) ovat:

- huimaus
- suun tunnottomuus tai kihelmöinti
- oksentelu
- uneliaisuus
- sydämen lyöntitiheyden kasvu
- ripuli
- päänsärky
- vatsakipu
- kipu

Melko harvinaisia Riluzole Zentivan aiheuttamia **haittavaikutuksia** (voi esiintyä alle 1 käyttäjällä 100:sta) ovat:

- anemia
- allergiset reaktiot
- haimatulehdus (pankreatiitti).

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):

- ihottuma

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Riluzole Zentivan säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja läpipainolevyssä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP/ Käyt. viim.) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Riluzole Zentiva sisältää

- Vaikuttava aine on rilutsoli.
- Muut aineet ovat:

Ydin: vedetön kaksiemäksinen kalsiumfosfaatti, mikrokiteinen selluloosa, vedetön kolloidinen piidioksidi, magnesiumstearaatti, kroskarmelloosinatrium;

Päällyste: hypromelloosi, makrogoli 6000, titaanidioksidi (E171).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Tabletit ovat kalvopäällysteisiä, kapselin muotoisia ja valkoisia. Jokainen tabletti sisältää 50 mg rilutsolia. Jokaisessa tabletissa on toisella puolella merkintä "RPR 202". Riluzole Zentiva on saatavilla 28, 56, 98, 112 tai 168 tabletin pakkauksena suun kautta otettavaksi. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistajat

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {kuukausi VVVV}

LIITE IV

**TIETEELLISET PÄATELMÄT JA PERUSTEET
MYYNTELUVAN EHTOJEN MUUTTAMISELLE**

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt rilutsolia koskevista määräajoin julkaistavista turvallisuusraporteista (PSUR) lääkevalmistekomitean (CHMP) päätelmät ovat seuraavat:

Ottaen huomioon spontaaneista raporteista saatavilla olevat ihottumaa koskevat tiedot, mukaan lukien joissakin tapauksissa läheinen ajallinen yhteys, oireiden häviäminen hoidon lopettamisen jälkeen ja/tai uusiutuminen hoidon jatkamisen jälkeen, PRAC katsoi, että syy-seurasuhde rilutsolin ja ihottuman välillä on vähintäänkin kohtuullinen, ja rilutsolia sisältävien valmisteiden valmistetietoja on muutettava vastaavasti.

Lääkevalmistekomitea (CHMP) on yhtä mieltä PRAC:n tekemistä päätelmistä.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Rilutsolia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että rilutsolia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty haittatasapaino on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla. Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan muuttamista.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan/myyntilupien muuttamista.