

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Riluzole Zentiva 50 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 50 mg ta' riluzole.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Il-pilloli huma taht għamla ta' kapsuli bojod b' "RPR 202" imnaqqax fuq naħa waħda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Riluzole Zentiva huwa indikat biex itawwal il-ħajja, jew iż-żmien li pazjent jista' jidum ventilat mekkanikament, għal dawk li qed ibatu minn atrofiya tal-muskoli dovuta għall-isklerozi laterali (ALS).

Studji kliniċi wrew li Riluzole Zentiva itawwal il-ħajja ta' pazjenti bl-ALS (ara sezzjoni 5.1). Il-ħajja mtawwla kienet definita bħala każi fejn il-pazjenti li baqgħu ħajjin, ma kienux intubati għal ventilazzjoni mekkanika u ma kellhomx bżonn ta' trakejotomija.

M'hemm l-ebda evidenza li Riluzole Zentiva jeżerċita effett terapewtiku fuq il-movimenti tal-persuna, il-funzjoni tal-pulmuni, kontrazzjonijiet involontarji tal-muskoli, s-saħħa tal-muskoli jew sintomi riferibbli għall-moviment. Riluzole Zentiva ma ntweriex li kien effettiv fi stadji avanzati ta' ALS.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Riluzole Zentiva kienu studjati biss f'dawk li jbatu minn ALS. Għalhekk, Riluzole Zentiva m'għandux jintuża f'pazjenti li qed ibatu minn xi forma oħra ta' mard tan-newroni, relatat maċ-ċaqlieg tal-muskoli.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura b'Riluzole Zentiva għandha tinbeda biss minn tobbja speċjalisti b'esperjenza fil-kura ta' mard tan-newroni relatat maċ-ċaqlieg tal-muskoli.

Pożoloġija

Id-doża rrakkomandata fl-adulti u f'nies akbar fl-età hija ta' 100 mg kuljum (50 mg kull 12-il siegħa). Mhux mistenni li jkun hemm benefiċju miżjud u sinifikanti b'doži akbar ta' kuljum.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment renali

Riluzole Zentiva mhux irrakkomandat f'pazjenti li għandhom indeboliment renali, peress li qatt ma saru studji b'doži repetuti f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.4).

Anzjani

Skont it-tagħrif farmakokinetiku, m'hemmx struzzjonijiet speċjali fl-użu ta' Riluzole Zentiva f'dawn il-pazjenti.

Indeboliment epatiku

Ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.2.

Popolazzjoni pedjatrika

Riluzole Zentiva mhux irrakkomandat għall-użu fil-popolazzjoni pedjatrika, dovut għan-nuqqas ta' data dwar is-sigurtà u l-effikaċja ta' riluzole, f'kull kundizzjoni newrodeġenerattiva fit-tfal u fl-adoloxxenti.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

Mard tal-fwied, jew meta l-livelli ta' transaminases fil-linja bażi jkunu aktar minn 3 darbiet iżjed mill-ogħla limitu tal-firxa normali.

Pazjenti li huma tqal jew li qegħdin iredgħu.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Indeboliment epatiku

Riluzole għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li għandhom passat mediku ta' funzjoni abnormali tal-fwied, jew f'dawk il-pazjenti li għandhom livelli kemmxejn għoljin ta' l-enzimi transaminases fis-serum (ALT/SGPT u AST/SGOT, sa 3 darbiet aktar mill-ogħla livell fil-firxa normali (ULN)); tal-bilirubina u/jew tal-livelli ta' gamma-glutamyl transferase (GGT). Żieda fil-linja bażi ta' diversi testijiet tal-funzjoni tal-fwied (speċjalment livelli għoljin ta' bilirubina) jipprekludi l-użu ta' riluzole (ara sezzjoni 4.8).

Dovut għar-riskju ta' epatite, l-livell tat-transaminases fis-serum, inkluż ALT, għandhom jitkejjlu qabel u waqt it-terapija b'riluzole. L-ALT għandu jitkejjel kull xahar waqt l-ewwel 3 xhur tal-kura, kull 3 xhur għall-bqija ta' l-ewwel sena, u mbagħad, perjodikament. Il-livelli ta' l-ALT iridu jkunu mkejjla aktar spiss f'pazjenti li juru livelli għoljin ta' l-ALT.

Riluzole għandu jitwaqqaf jekk il-livelli ta' l-ALT jiżdiedu b'ħames darbiet dak ta' l-ULN. M'hemm l-ebda esperjenza b'dozi inqas jew teħid mill-gdid tal-medicina f'pazjenti li żvillupaw żieda ta' livelli ta' ALT b'ħames darbiet dak ta' ULN. It-teħid mill-gdid ta' riluzole f'pazjenti f'din il-qagħda mhux irrakkomandat.

Newtropsja

Il-pazjenti għandhom ikunu mwissja li għandhom jgħarrfu lit-tabib jekk ikollhom xi mard bid-deni. Fdan il-każ it-tobba għandhom jiċċekkjaw l-għadd taċ-ċelluli bojod tad-demmi mill-ewwel u f'każ li jkun hemm newtropsja, għandha titwaqqaf il-kura b'riluzole (ara sezzjoni 4.8).

Mard tal-pulmun interstizjali

Ġew irrapportati każijiet ta' mard tal-pulmun interstizjali f'pazjenti kkurati b'Riluzole, b'xi wħud minnhom severi (ara sezzjoni 4.8). Jekk jiżviluppaw sintomi respiratorji bħal sogħla vojta u/jew qtugħ ta' nifs, għandha ssir radjografija tas-sider u f'każ li dak li jinstab jindika mard tal-pulmun interstizjali (eż. partijiet opaki mxerrda fiż-żewġ naħat tal-pulmun), riluzole għandu jitwaqqaf minnufih. Fil-parti l-kbira tal-każijiet irrapportati s-sintomi marru wara li twaqqaf il-prodott medicinali u ttieħdet kura sintomatika.

Indeboliment renali

Studji b' doži repetuti ma sarux f' pazjenti b' indeboliment fil-funzjoni renali (ara sezzjoni 4.2).

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma sarux studji kliniċi biex jevalwaw l-interazzjonijiet ta' riluzole ma' prodotti mediċinali oħra.

Studji *in vitro*, fejn intużaw preparati ta' mikrożomi mill-fwied tal-bniedem, jindikaw li l-CYP 1A2 hija l-iżożima prinċipali involuta fil-metaboliżmu ossidattiv inizjali ta' riluzole. Inibituri ta' CYP 1A2 (eż. caffeina, diclofenac, diazepam, nicergoline, clomipramine, imipramine, fluvoxamine, phenacetin, theophylline, amitriptyline u quinolones) potenzjalment jistgħu jnaqqsu r-rata tat-tneħħija ta' riluzole, fil-waqt li indutturi ta' CYP 1A2 (e.g. id-duħħan tas-sigaretti, ikel mixwi fuq il-faħam, rifampicin u omeprazole) jistgħu jżidu r-rata tat-tneħħija ta' riluzole.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Riluzole Zentiva huwa kontraindikata fit-tqala (ara sezzjonijiet 4.3 u 5.3).
L-esperjenza klinika fuq l-użu ta' riluzole fit-tqala hija nieqsa.

Treddigh

Riluzole Zentiva huwa kontraindikata fin-nisa li qed ireddgħu (ara sezzjonijiet 4.3 u 5.3).
Mhux magħruf jekk riluzole jgħid jidher fil-ħalib tal-bniedem.

Fertilità

Studji ta' fertilità fil-firien urew xi ftit ta' indeboliment fil-ħila riproduttiva u l-fertilità f' doži ta' 15 mg/kg/jum (li hija oghla mid-doża terapewtika), probabbli minhabba ħedla u l-letarġija.

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni

Il-pazjenti għandhom ikunu mwissija fuq il-possibbiltà li jkollhom sturdamenti jew il-vertigo, u għandhom jingħataw il-parir biex la jsuqu u l-anqas iħaddmu makkinarju jekk iħossu dawn is-sintomi.

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Fil-fażi III ta' l-istudji kliniċi magħmulin fuq pazjenti b' ALS ittrattati b' riluzole, r-reazzjonijiet avversi li kienu rrapurtati l-aktar kienu astenja, tqalligh u riżultati abnormali fit-testijiet dwar il-funzjoni tal-fwied.

Sommarju tar-reazzjonijiet avversi f' forma tabulari

L-effetti mhux mixtieqa miġburin,, huma mniżżlin skond il-frekwenza tagħhom, skond din il-konvenzjoni: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni (minn $\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni (minn $\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari (minn $\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari ħafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli).

	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Mhux maghruf
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika			Anemija	Newtropa severa (ara sezzjoni 4.4)
Disturbi fis-sistema immuni			Reazzjoni anafilattojdi, angjoedima	
Disturbi fis-sistema nervuża		Ugħigh ta' ras, sturdament, parasteżija tal-halq u ngħas		
Disturbi fil-qalb		Takikardija		
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali			Mard tal-pulmun interstizjali (ara sezzjoni 4.4)	
Disturbi gastro-intestinali	Tqalligh	Dijarea, ugħigh addominali, rimettar	Pankreatite	
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Riżultati mhux normali fit-testijiet tal-funzjoni tal-fwied			Epatite
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda				Raxx
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Astenja	Ugħigh		

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi partikulari

Disturbi fil-fwied u fil-marrara

Żieda fil-livell ta' alanine aminotransferase normalment tfaċċat fi żmien 3 xhur mill-bidu tat-terapija b'riluzole; dawn normalment għadew u l-livelli ġew anqas minn darbtejn il-ULN wara perijodu ta' minn 2 sa 6 xhur, waqt li tkomplet il-kura. Dawn iż-żidiet setgħu kienu assoċjati mas-suffeġra. Minn studji kliniċi, f'pazjenti (n=20) fejn kien hemm żidiet fil-ALT għal iżjed minn 5 darbiet il-ULN, it-trattament ġie mwaqqaf u f'hafna drabi l-livelli ġew anqas minn darbtejn il-ULN f'perjodu ta' 2 sa 4 xhur (ara sezzjoni 4.4).

Id-dejta tal-istudju tindika li l-pazjenti Asjatiċi jistgħu ikunu aktar suxxettibbli għar-riżultati mhux normali fit-testijiet dwar il-funzjoni tal-fwied -3.2% (194/5995) f'pazjenti Asjatiċi u 1.8% (100/5641) ta' pazjenti Kawkasi.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Kienu rapportati sintomi newroloġiċi u psikjatriċi, enċefalopatija tossika akuta bi sturdament, koma u metemoglobinimja f'każijiet izolati.

F'każ ta' doża eċċessiva, l-kura hija sintomatika u supportiva.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: mediċini oħra għas-sistema nervuża, Kodiċi ATC: N07XX02.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Għalkemm il-mod kif tiżviluppa l-marda ALS mhux magħruf kompletament, hemm il-possibbiltà li glutamate (stimulant prinċipali newrotransmittur fis-sistema ċentrali nervuża) għandu rwol fil-mewt taċ-ċelluli f'din il-marda.

Huwa suggerit li riluzole jaġixxi billi jinibixxi il-proċessi dipendenti fuq glutamate. Il-mod kif jaħdem mhux ċar.

Effikaċja klinika u sigurtà

Fi prova waħda, 155 pazjent kienu allokatu mingħajr għażla biex jiehdu jew riluzole 100 mg/jum (50 mg darbtejn kuljum) jew il-plaċebo u kienu sorveljati għal 12 sa 21 xahar. Is-sopravivenza, kif definita fit-tieni paragrafu ta' sezzjoni 4.1, kienet itwal b'mod sinifikanti għall-pazjenti li ħadu riluzole meta mqabbla ma' dawk li ħadu l-plaċebo. Iż-żmien medjan ta' sopravivenza kien ta' 17.7 xhur kontra 14.9 xhur għal riluzole u l-plaċebo, rispettivament.

Fi prova fejn kienet investigata l-firxa tad-dożaġġi, 959 pazjent bl-ALS tqassmu, mingħajr għażla, f'wiehed minn erba' gruppi ta' kura: riluzole 50, 100, 200 mg/jum, jew plaċebo u kienu segwiti għal 18-il xahar. F'pazjenti ttrattati b'riluzole 100 mg/jum, is-sopravivenza kienet aktar b'mod sinifikant meta mqabbla mal-pazjenti li rċevew il-plaċebo. L-effett ta' riluzole 50 mg/jum ma kienx statistikament sinifikanti meta mqabbel mal-plaċebo, u l-effett ta' 200 mg/jum kien essenzjalment komparabbli ma' dak ta' 100 mg/jum. Iż-żmien medjan ta' sopravivenza laħaq is-16.5 xhur kontra it-13.5 xhur, għal riluzole 100 mg/jum u l-plaċebo, rispettivament.

Fi studju maqsum fi tnejn, immexxija simultanjament, biex jassessja l-effikaċja u s-sigurtà ta' riluzole f'pazjenti li kienu fi stadju avanzat tal-marda, iż-żmien ta' sopravivenza u l-funzjoni tal-moviment tal-gisem b'riluzole ma wrewx differenza sinifikanti minn dawk bil-plaċebo. F'dan l-istudju, l-maġġoranza tal-pazjenti kellhom kapaċità vitali ta' inqas minn 60%.

Fi studji ikkontrollati permezz tal-plaċebo, tat-tip *double-blind*, li sar biex jassessja l-effikaċja u s-sigurtà ta' riluzole f'pazjenti Ġappuniżi, 204 pazjent kienu mqassmin, mingħajr għażla, biex jiehdu jew riluzole 100 mg/jum (50 mg darbtejn kuljum) jew il-plaċebo, u dawn kienu segwiti għal 18-il xahar. F'dan l-istudju, l-effikaċja kienet assessjata fuq l-inabbiltà li wiehed jimxi waħdu, it-telf tal-funzjoni tad-driegħ, it-trakeostomija, il-bżonn ta' ventilazzjoni artifiċjali, il-bżonn li jingħata l-ikel permezz ta' tubu fl-istonku, jew il-mewt. Is-sopravivenza ta' dawk il-pazjenti li ma kellhomx it-trakeostomija u li kienu ttrattati b'riluzole ma kienet differenti b'mod sinifikanti minn dawk li ħadu l-plaċebo. Madankollu, s-saħħa ta' dan l-istudju biex juri d-differenzi bejn il-gruppi li ħadu trattament differenti kien wiehed baxx. Il-meta-analiżi f'dan l-istudju, u fl-oħrajn deskritti hawn fuq, uriet impatt inqas fuq is-sopravivenza b'riluzole, meta mqabbla mal-plaċebo, għalkemm id-differenzi baqgħu statistikament sinifikanti.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Il-komportament farmakokinetiku ta' riluzole kien evalwat f'irġiel voluntiera u b'saħħithom wara li ttiehdet doża waħda orali ta' 25 sa 300 mg, kif ukoll doži multipli orali minn 25 mg sa 100 mg bid. Il-livelli fil-plażma żdiedu linearment skond id-doża, u l-komportament farmakokinetiku kien indipendenti mid-doża wżata. Fil-każ ta' doži multipli (kura ta' 10 ijiem b'doża ta' 50 mg riluzole bid), riluzole mhux mibdul akkumula fil-plażma b'bejn wiehed u iehor id-doppju u intlaħaq stat stabbli u miżmum f'inqas minn 5 ijiem.

Assorbiment

Riluzole huwa assorbit malajr wara t-teħid orali b'koncentrazzjonijiet massimi fil-plażma li jintlaħqu f'60 sa 90 minuta ($C_{max} = 173 \pm 72$ (sd) ng/ml). Madwar 90% tad-doża kienet assorbita u l-biodisponibiltà assoluta kienet ta' $60 \pm 18\%$.

Ir-rata u l-grad ta' assorbiment tnaqqsu meta riluzole ittiehed ma' ikliet li kellhom kontenut għoli ta' xaħam (tnaqqis f' C_{max} ta' 44%, tnaqqis fl-AUC ta' 17%).

Distribuzzjoni

Riluzole jitqassam estensivament fil-ġisem u ntwera li jaqsam il-barriera ta' bejn id-demm u l-moħħ. Il-volum ta' distribuzzjoni ta' riluzole kien ta' madwar 245 ± 69 L (3.4 L/kg). Riluzole huwa madwar 97% marbut mal-proteini u jintrabat l-aktar ma' l-albumina tas-serum mal-lipoproteini.

Bijotrasformazzjoni

Riluzole mhux mibdul huwa s-sustanza prinċipali fil-plażma u huwa estensivament metabolizzat minn ċitokromju P450 u permezz tal-glukoronidazzjoni sussegwenti. Studji *in vitro*, fejn intużaw preparati mill-fwied tal-bniedem, urew li ċitokromju P450 1A2 huwa l-iżoenżima prinċipali involuta fil-metabolizmu ta' riluzole. Il-prodotti metabolici identifikati fl-awrina huma tliet *phenolic derivatives*, wiehed tat-tip *ureido* u riluzole mhux mibdul.

Il-passaġġ metaboliku prinċipali ta' riluzole huwa l-ossidazzjoni inizjali permezz ta' ċitokromju P450 1A2 li tipproduċi N-hydroxy-riluzole (RPR112512), il-prodott metaboliku prinċipali attiv ta' riluzole. Dan il-prodott huwa mibdul malajr f'O- u N-glucuronides.

Eliminazzjoni

Il-*half-life* tal-eliminazzjoni hija bejn 9 u 15-il siegħa. Riluzole huwa prinċipalment imneħhi fl-awrina. L-ammont kollu li jitneħha fl-awrina huwa ta' madwar 90% tad-doża. Il-glucuronides jammontaw għall-aktar minn 85% tal-prodotti metabolici fl-awrina. 2% biss tad-doża ta' riluzole kienet irkuprata mhux mibdula fl-awrina.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment renali

M'hemmx differenza sinifikanti fil-parametri farmakokinetici bejn pazjenti b'insuffiċjenza kronika renali ta' grad moderat, jew sever, (il-*clearance* tal-kreġatinina bejn 10 u 50 ml fil-minuta⁻¹) meta mqabbla ma' voluntiera b'saħħithom, wara doża waħda orali ta' 50 mg ta' riluzole.

Anzjani

Il-parametri farmakokinetici ta' riluzole wara t-teħid ta' doži multipli (4.5 jiem ta' kura b'50 mg riluzole bid) ma kienux effettwati f'nies akbar fl-età (> 70 sena).

Indeboliment epatiku

L-AUC ta' riluzole wara doża waħda orali ta' 50 mg tiżdied b'madwar 1.7 drabi f'pazjenti li għandhom insuffiċjenza kronika ħafifa tal-fwied, u b'madwar 3 darbiet f'pazjenti li għandhom insuffiċjenza kronika moderata tal-fwied.

Razza

Sar studju kliniku biex jevalwa il-farmakokinetika ta' riluzole u il-prodott metaboliku, N-hydroxyriluzole wara t-tehid orali u ripetut ta' darbtejn kuljum għal 8 ijiem f' 16-il adult Ġappuniż u f' 16-il adult Kawkasu b'saħħtu tas-sess maskil. Il-grupp Ġappuniż wera espożizzjoni anqas ta' riluzole (C_{max} 0.85 [90% CI 0.68-1.08] u AUC_{inf} 0.88 [90% CI 0.69-1.13] u espożizzjoni simili tal-prodott metaboliku. Is-sinifikat kliniku ta' dawn ir-riżultati mhux magħruf.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Riluzole ma weriex potenzjal li jikkawża l-kanċer, kemm fil-firien kif ukoll fil-ġrieden.

Testijiet standard għall-ġenotossicità b'riluzole kienu negattivi. Studji fuq il-prodott metaboliku principali u attiv ta' riluzole ta riżultati pożittivi f'żewġ testijiet *in vitro*. L-ittejtjar intensiv b'seba' metodi oħra, kemm *in vitro* kif ukoll *in vivo*, ma wrewx potenzjal ġenotossiku ta' dan il-prodott metaboliku. Fuq il-baži ta' dan it-tagħrif, u wara li ttiehdu f'konsiderazzjoni l-istudji negattivi fuq l-effett ta' riluzole biex jikkawża l-kanċer fil-ġurdien u l-far, l-effett ġenotossiku ta' dan il-prodott metaboliku mhux meqjus li huwa rilevanti fil-bniedem.

Tnaqqis fil-parametri taċ-ċelluli homor tad-demem u/jew tibdiliet fil-parametri tal-fwied kienu innutati b'mod inkonsistenti fi studji dwar it-tossicità, kemm subakuta kif ukoll kronika, fil-firien u x-xadini. Fil-klieb, l-anemija emolitika kienet innodata.

Fi studju wiehed dwar it-tossicità, l-assenza tal-corpora lutea kienet ta' inċidenza oġhla fl-ovaji tal-firien femminili ttrattati, meta mqabbla ma' dawk li kienu fil-grupp tal-placebo. Din is-sejba waħdanija ma kenitx innodata f'ebda studju iehor jew fi speċi oħra.

Dawn ir-reperti kollha kienu nnotati f'doži li kienu minn 2 sa 10 darbiet akbar mid-doża ta' 100 mg/jum li tingħata lill-bniedem.

Waqt it-tqala fil-far, it-trasferiment ta' ^{14}C -riluzole mis-sekonda għal ġol-fetu kien osservat. Fil-firien, riluzole naqqas ir-rata ta' tqala u n-numru ta' impjantazzjonijiet f'livelli ta' espożizzjoni ta' mhux anqas minn darbtejn l-eżpożizzjoni sistemika fil-bnedmin li kienu fuq it-terapija klinika. Ma ġewx osservati malformazzjonijiet fi studji riproduttivi fl-annimali.

Fil-firien li qed iredgħu, ^{14}C -riluzole instab fil-ħalib.

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Fil-qalba tal-pillola

Dibasic calcium phosphate, anhydrous
Micro, crystalline cellulose
Colloidal silica, anhydrous
Magnesium stearate
Croscarmellose sodium

Ir-rita

Hypromellose
Macrogol 6000
Titanium dioxide (E171)

6.2 Inkompatibilitajiet

Ma jgħoddx f'dan il-każ

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Din il-mediċina m' għandhiex bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Pilloli ippakkjati fi strixxi magħmula mill-pvc opak / fojl ta' l-aluminju

Kull pakkett fih 28, 56, 98, 112 jew 168 pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

L-ebda htigijiet speċjali

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Zentiva k.s.

U kabelovny 130

102 37 Prague 10

Ir-Repubblika Ċeka

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/12/768/001

EU/1/12/768/002

EU/1/12/768/003

EU/1/12/768/004

EU/1/12/768/005

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI /TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 7 ta' Mejju 2012

Data tal-aħħar tiġdid: 09 ta' Jannar 2017

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

ANNEX II

- A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONI RIGWARD IL-
PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ.**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD
TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott konċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali jinghata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà**

Ir-rekwiziti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)**

Mhux applikabbli.

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Riluzole Zentiva 50 mg pilloli miksija b'rita
riluzole

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 50 mg ta' riluzole

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

56 pillola miksija b'rita
28 pillola miksija b'rita
98 pillola miksija b'rita
112-il pillola miksija b'rita
168 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Ir-Repubblika Ċeka

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/12/768/001 – 56 pillola miksija b’rita
EU/1/12/768/002 – 28 pillola miksija b’rita
EU/1/12/768/003 – 98 pillola miksija b’rita
EU/1/12/768/004 – 112-il pillola miksija b’rita
EU/1/12/768/005 – 168 pillola miksija b’rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Riluzole Zentiva

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA TAL-PVC/ALUMINJU

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Riluzole Zentiva 50 mg pilloli miksija b'rita
riluzole

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Zentiva k.s.

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Riluzole Zentiva 50 mg pilloli miksija b'rita riluzole

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Riluzole Zentiva u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Riluzole Zentiva
3. Kif għandek tiehu Riluzole Zentiva
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Riluzole Zentiva
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Riluzole Zentiva u għalxiex jintuża

X'inhu Riluzole Zentiva?

Is-sustanza attiva ta' Riluzole Zentiva hija riluzole li taħdem fuq is-sistema nervuża.

Għalxiex jintuża Riluzole Zentiva?

Riluzole Zentiva jintuża f'pazjenti bl-atrofija tal-muskoli dovuta għall-isklerozi laterali (ALS).

ALS hija forma ta' marda tan-newroni relatat mac-ċaqlieg tal-muskoli li tattakka ċ-ċelluli tan-nerv li jibagħtu sinjali lill-muskoli u twassal għal dgħjufija, eżawriment tal-muskoli u paralisi.

Il-qerda taċ-ċelluli tan-nerv fil-marda tan-newroni relatat mac-ċaqlieg tal-muskoli tista' tiġi kkawżata minn ħafna glutamat (forma li għorr informazzjoni kimika) fil-moħħ u fin-nerv qawwi li jgħaddi minn ġos-sinla. Riluzole Zentiva iwaqqaf il-ħruġ ta' glutamat u dan jista' jgħin bien jevita li ssir ħsara liċ-ċelluli tan-nerv.

Jekk jogħġbok, ikkonsulta lit-tabib tiegħek għal aktar informazzjoni dwar ALS u r-raġuni għal fejn din il-mediċina qed tkun preskritta lilek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Riluzole Zentiva

Tihux Riluzole Zentiva

- jekk inti **allergiku**/a għal riluzole jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- jekk għandek **mard tal-fwied** jew zieda fil-livelli fid-demm ta' xi enzimi tal-fwied (transaminaži),
- jekk inti **tqila jew qed tredda**.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu Riluzole Zentiva

- jekk għandek xi **problemi fil-fwied**; sfurija tal-ġilda jew ta' l-abjad ta' għajnejk (suffejra), hakk ma kullimkien, thossok imdardar, tirrimetti
- jekk għandek **il-kliewi** li m'humiex qed jaħdmu sew
- jekk għandek xi **deni**: jista' jkun minħabba li n-numru ta' celluli bojod fid-demm huwa baxx u għalhekk tista' tkun f'riskju oghla li jkollok infezzjoni

Jekk xi wiehed minn dawn t'hawn fuq jgħodd għalik, jew jekk m'intix ċert, għid lit-tabib u hu jiddeċiedi x'għandu jsir.

Tfal u adolexxenti

Jekk inti għandek inqas minn 18-il sena, l-użu ta' Riluzole Zentiva m'huwiex rakkomandat minħabba li m'hemmx informazzjoni disponibbli f'din il-popolazzjoni.

Mediċini oħra u Riluzole Zentiva

Għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed tieħu, haċt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċina oħra.

Tqala, treddiġh u fertilità

M'GĦANDEKX tieħu Riluzole Zentiva.- jekk inti tqila jew taħseb li tista' tkun tqila jew qiegħda tredda'.

Jekk taħseb li tista' tkun tqila jew jekk int bi ħsiebek tredda', staqsi lit-tabib għal parir qabel ma tieħu Riluzole Zentiva..

Sewqan u thaddim ta' magni

Tista' ssuq jew thaddem magni sakemm ma thossokx sturdut jew ma thossokx f'sikktek wara li tieħu din il-mediċina.

3. Kif għandek tieħu Riluzole Zentiva

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.>

Id-doża rakkomandata hija pillola waħda darbtejn kuljum.

Il-pilloli għandhom jittieħdu mill-ħalq, kull 12-il siegħa, fl-istess ħin tal-ġurnata kuljum (eż. filgħodu u filgħaxija).

Jekk tieħu Riluzole Zentiva aktar milli suppost

Jekk tieħu wisq pilloli, ikkuntattja b'mod immedjat lit-tabib tiegħek jew l-eqreb dipartiment ta' emerġenza ta' sptar.

Jekk tinsa tieħu Riluzole Zentiva

Jekk tinsa tieħu l-pillola tiegħek, insa dik id-doża kompletament u ħu l-pillola li jmiss fil-ħin li teħodha s-soltu.

M'għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal kull pillola li tkun insejt tieħu.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

IMPORTANTI

B'mod immedjat, għid lit-tabib

- jekk jitlagħlek **id-deni** (żieda fit-temperatura) għax Riluzole Zentiva jista' jikkawża tnaqqis fin-numru ta' ċelluli bojod fid-demm. It-tabib jista' jkollu bżonn jieħu kampjun tad-demm sabiex jivverifika n-numru ta' ċelluli bojod fid-demm, li huma importanti biex jiġġieldu l-infezzjonijiet.
- jekk ikollok xi wieħed minn dawn is-sintomi li ġejjien: sfurija tal-ġilda jew ta' l-abjad ta' għajnejk (suffejra), ħakk ma kullimkien, tħossok imdardar ,tirimetti, għax dawn jistgħu jkunu sinjali ta' **mard fil-fwied** (epatite). Waqt li qed tieħu Riluzole Zentiva, it-tabib, b'mod regolari, jista' jagħmillek xi testijiet tad-demm biex jiżgura li dan ma jseħħ.
- jekk ikollok is-sogħla jew xi diffikultajiet biex tieħu n-nifs, għax dan jista' jkun sinjal ta' mard fil-pulmun (li jissejjaħ mard tal-pulmun interstizjali).

Effetti sekondarji ohra

Effetti sekondarji komuni hafna (jistgħu jolqtu iktar minn persuna 1 minn kull 10) ta' Riluzole Zentiva huma:

- għeja
- tħossok imdardar
- żieda fil-livelli tad-demm ta' xi enzimi tal-fwied (transaminases)

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jolqtu sa persuna 1 minn kull 10) ta' Riluzole Zentiva huma:

- | | | |
|-----------------|------------------------------|------------|
| - sturdament | - ħalq imtarrax jew mnemnem | - rimettar |
| - ngħas | - żieda fit-tħabbit tal-qalb | - dijarrea |
| - uġiġħ ta' ras | - uġiġħ addominali | - uġiġħ |

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jolqtu sa persuna 1 minn kull 100) ta' Riluzole Zentiva huma:

- anemija
- reazzjonijiet allergiċi
- infjammazzjoni tal-frixa (pankreatite)

Mhux magħrufa: (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-*data* disponibbli)

- raxx

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Riluzole Zentiva

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kaxxa u l-folji wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandha bżonn ebda kondizzjonijiet speċjali ta' hażna.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Riluzole Zentiva

- Is-sustanza attiva hija riluzole.
- Is-sustanzi l-oħra huma:
Il-qalba tal-pillola: anhydrous dibasic calcium phosphate, micro crystalline cellulose, anhydrous colloidal silica, magnesium stearate, croscarmellose sodium;
Il-kisja tal-pillola: hypromellose, macrogol 6000, titanium dioxide (E171).

Kif jidher Riluzole Zentiva u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli huma miksija b'rita bil-forma ta' kapsuli bojod. Kull pillola fiha 50 mg ta' riluzole u b'“RPR 202” imnaqqax fuq naħa waħda.

Riluzole Zentiva huwa disponibbli f'pakkett ta' 28, 56, 98, 112 jew 168 pillola biex jittieħdu mill-ħalq.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Zentiva k.s.
 U kabelovny 130
 102 37 Prague 10
 Ir-Repubblika Ċeka

Manifatturi

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

Għal kull tagħrif dwar dan il-prodott mediċinali, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq.

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

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dan il-fuljett kien approvat l-ahhar f' {XX/SSSS}.

ANNEX IV

**KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI U RAĠUNIJIET GHALL-VARJAZZJONI GHAT-
TERMINI TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal riluzole, il-konklużjonijiet xjentifiċi tas-CHMP huma kif ġej:

Minhabba d-*data* disponibbli dwar raxx minn rapporti spontanja, li f'xi każijiet jinkludu relazzjoni temporali viċina, *de-challenge* u/jew *re-challenge* pożittiv, il-PRAC ikkonkluda li relazzjoni kawżali bejn riluzole u raxx hija tal-inqas possibbiltà raġonevoli u l-informazzjoni tal-prodott ta' prodotti li fihom riluzole għandha tiġi emendata biex tirrifletti dan.

Is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqeghid fis-Suq

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal riluzole is-CHMP huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodott(i) medikinali li fih/fihom riluzole ma nbidilx suġġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CHMP jirrakkomanda li t-termini għall-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqeghid fis-Suq għandhom ikunu varjati.