ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

RILUTEK 50 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 50 mg ryluzolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana
Tabletki białe, o kształcie kapsułki, z wytłoczonym napisem „RPR 202” na jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy RILUTEK wskazany jest w celu przedłużenia życia lub opóźnienia konieczności mechanicznej wentylacji u pacjentów ze stwardnieniem zanikowym bocznym (SLA– *Sclerosis Lateralis Amyotrophica*).

W badaniach klinicznych wykazano, że produkt RILUTEK przedłuża czas przeżycia u pacjentów z SLA (patrz punkt 5.1). Jako przeżycie zdefiniowano stan, w którym pacjent żył bez intubacji w celu wentylacji mechanicznej i bez tracheotomii.
Brak dowodów, by RILUTEK wywierał działanie lecznicze na czynności motoryczne, czynność płuc, drżenia włókienkowe, siłę mięśniową oraz objawy motoryczne. Nie wykazano skuteczności produktu RILUTEK w późnych stadiach SLA.

Badania skuteczności i bezpieczeństwa produktu RILUTEK przeprowadzono tylko w przypadku SLA. Dlatego też nie należy stosować produktu RILUTEK u pacjentów z jakimikolwiek innymi chorobami neuronu ruchowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem RILUTEK może być rozpoczęte jedynie przez lekarza specjalistę posiadającego doświadczenie w leczeniu chorób neuronu ruchowego.

Dawkowanie
Zalecana dobowa dawka u dorosłych i osób w podeszłym wieku wynosi 100 mg (50 mg co 12 godzin).
Nie należy oczekiwać zwiększenia skuteczności po zastosowaniu większych dawek.

Szczególne grupy chorych
Zaburzenia czynności nerek
Nie zaleca się stosowania produktu RILUTEK u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, ponieważ nie prowadzono badań z dawkowaniem wielokrotnym w tej grupie chorych (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku
Dane farmakokinetyczne wskazują, że nie ma specjalnych zaleceń odnośnie stosowania produktu RILUTEK u chorych z tej populacji.

Zaburzenia czynności wątroby
Patrz punkt 4.3, punkt 4.4 i punkt 5.2.

Dzieci i młodzież
Nie zaleca się stosowania produktu RILUTEK u dzieci i młodzieży, ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności ryluzolu u dzieci i młodzieży ze zwyrodnieniowymi chorobami układu nerwowego.

Sposób podawania
Doustnie

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Choroba wątroby lub zwiększenie aktywności aminotransferaz trzykrotnie powyżej górnej granicy wartości prawidłowych.

Stosowanie u pacjentek w ciąży lub karmiących piersią.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia czynności wątroby:
Należy zachować ostrożność przepisując ryluzol pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby w wywiadzie lub pacjentom z nieznacznym zwiększeniem aktywności aminotransferaz w surowicy (aktywność AlAT; AspAT - do trzykrotnej wartości górnej granicy wartości prawidłowych), stężenia bilirubiny i(lub) aktywności gammaglutamylotransferazy (GGT). Przekroczenie prawidłowych wartości wykazane w kilku próbach czynności wątroby (szczególnie zwiększone stężenie bilirubiny) powinno wykluczyć zastosowanie ryluzolu (patrz punkt 4.8).

Ze względu na ryzyko wystąpienia zapalenia wątroby przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia ryluzolem należy oznaczać aktywność aminotransferaz w surowicy, łącznie z aktywnością AlAT. Aktywność AlAT należy oznaczać co miesiąc w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia, co 3 miesiące przez pozostałą część pierwszego roku leczenia i okresowo – później. U pacjentów, u których aktywność AlAT uległa zwiększeniu, należy oznaczać ją częściej.

Leczenie ryluzolem należy przerwać, jeśli aktywność AlAT pięciokrotnie przekroczy górną granicę wartości prawidłowych. Dotychczas brak doświadczenia ze zmniejszeniem dawki ryluzolu lub ponownym jego podaniem pacjentom, u których aktywność AlAT zwiększyła się pięciokrotnie powyżej górnej granicy wartości prawidłowych. W tej sytuacji nie zaleca się ponownego podawania ryluzolu pacjentom.

Neutropenia:
Pacjentów należy uprzedzić, by zgłaszali lekarzowi wszelkie choroby przebiegające z gorączką. Pojawienie się gorączki jest wskazówką dla lekarza do zlecenia określenia liczby krwinek białych i odstawienia ryluzolu, jeśli wystąpiła neutropenia (patrz punkt 4.8).

Choroby śródmiąższowe płuc
U chorych otrzymujących ryluzol opisywano przypadki chorób śródmiąższowych płuc, które niekiedy miały ciężki przebieg (patrz punkt 4.8). W razie pojawienia się objawów ze strony układu oddechowego w postaci suchego kaszlu i (lub) duszności należy wykonać zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej. Jeśli badanie wykaże zmiany wskazujące na śródmiąższową chorobę płuc (np. obustronne rozlane zacienienia miąższu płuc), należy natychmiast zaprzestać podawania ryluzolu. W większości opisanych przypadków objawy ustąpiły po zaprzestaniu podawania produktu leczniczego i wdrożeniu leczenia objawowego.

Zaburzenia czynności nerek:
Nie prowadzono badań z dawkami wielokrotnymi u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Sód
Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu".

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie prowadzono badań klinicznych mających na celu ustalenie interakcji ryluzolu z innymi produktami leczniczymi.

Badania *in vitro* z zastosowaniem frakcji mikrosomalnych wątroby ludzkiej sugerują, że cytochrom CYP 1A2 jest głównym izoenzymem biorącym udział w początkowej fazie przemian oksydacyjnych ryluzolu. Inhibitory CYP 1A2 (jak kofeina, diklofenak, diazepam, nicergolina, klomipramina, imipramina, fluwoksamina, fenacetyna, teofilina, amitryptylina i chinolony) mogą zwalniać szybkość eliminacji ryluzolu, podczas gdy induktory CYP 1A2 (np. dym papierosowy, żywność pieczona na węglu, ryfampicyna i omeprazol) mogą przyspieszać eliminację ryluzolu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
RILUTEK jest przeciwwskazany do stosowania w ciąży (patrz punkt 4.3 oraz 5.3).
Brak doświadczenia klinicznego w zastosowaniu ryluzolu u kobiet w ciąży.

Karmienie piersią
RILUTEK jest przeciwwskazany u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.3 oraz 5.3).
Nie wiadomo, czy ryluzol jest wydzielany z mlekiem kobiecym.

Płodność
W badaniach płodności u szczurów wykazano niewielkie zaburzenia zdolności rozrodczych i płodności po dawce 15 mg/kg mc./dobę (czyli większej niż zalecana dawka lecznicza), co wiązało się prawdopodobnie z działaniem uspokajającym i nasennym.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

Należy ostrzec pacjentów o możliwości wystąpienia zawrotów głowy i uczucia wirowania oraz doradzić im, by nie prowadzili pojazdów mechanicznych ani nie obsługiwali maszyn, jeśli te objawy wystąpią.

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu leku na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
W badaniach III fazy przeprowadzonych u pacjentów z SLA leczonych ryluzolem najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: osłabienie, nudności i nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby.
Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych
Działania niepożądane wymienione poniżej uszeregowane są według częstości występowania przy zastosowaniu następującej konwencji: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

	Bardzo często	*Często*	*Niezbyt często*	*Nieznana*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			niedokrwistość	ostra neutropenia (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia układu immunologicznego			reakcja anafilaktoidalna, obrzęk naczynioruchowy	
Zaburzenia układu nerwowego		ból głowy, zawroty głowy, parestezje wokół ust i senność		
Zaburzenia serca		tachykardia		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			choroba śródmiąższowa płuc (patrz punkt 4.4)	
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności	biegunka, ból brzucha, wymioty	zapalenie trzustki	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				wysypka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby			zapalenie wątroby
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	osłabienie	ból		

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej występowało zwykle w ciągu 3 miesięcy po rozpoczęciu leczenia ryluzolem; zazwyczaj miało przejściowy charakter, a w trakcie leczenia, po 2 do 6 miesiącach, aktywność zmniejszała się do poziomu poniżej dwukrotnej wartości górnej granicy wartości prawidłowych. Ta zwiększona aktywność mogła być związana z żółtaczką. U pacjentów (n=20) z badań klinicznych, ze zwiększoną aktywnością aminotransferazy alaninowej do poziomu powyżej pięciokrotnej wartości górnej granicy wartości prawidłowych, leczenie przerwano i w większości przypadków aktywność wracała do poziomu poniżej dwukrotnej wartości górnej granicy wartości prawidłowych w ciągu 2 do 4 miesięcy (patrz punkt 4.4).

Wyniki badania wskazują, że u pacjentów pochodzący z Azji częściej występują nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby – u 3,2% (194/5995) pacjentów pochodzących z Azji i 1,8% (100/5641) pacjentów rasy kaukaskiej.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Obserwowano w pojedynczych przypadkach objawy neurologiczne i psychiatryczne, ostrą, toksyczną encefalopatię z osłupieniem, śpiączką oraz methemoglobinemię.

W razie przedawkowania zaleca się leczenie objawowe i podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki wpływające na układ nerwowy, kod ATC N07XX02.

Mechanizm działania
Chociaż patogeneza stwardnienia zanikowego bocznego nie została całkowicie wyjaśniona, uważa się, że za śmierć komórki w tej chorobie odpowiedzialny jest glutaminian (podstawowy neuroprzekaźnik pobudzający w ośrodkowym układzie nerwowym).

Przypuszcza się, że ryluzol działa przez hamowanie procesów przebiegających z udziałem glutaminianu. Mechanizm działania nie jest jasny.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania
W badaniu klinicznym 155 pacjentów przydzielono losowo do dwóch grup, otrzymujących ryluzol w dawce 100 mg/dobę (50 mg dwa razy na dobę) lub placebo i obserwowano ich przez 12 do 21 miesięcy. Czas przeżycia, zdefiniowany w punkcie 4.1, ulegał znacznemu wydłużeniu u pacjentów, którym podawano ryluzol w porównaniu z pacjentami, którym podawano placebo. Średni czas przeżycia wyniósł 17,7 miesięcy w porównaniu z 14,9 miesiącami w grupie placebo.

W badaniu mającym na celu ustalanie optymalnego dawkowania, 959 pacjentów ze stwardnieniem zanikowym bocznym przydzielono losowo do jednej z czterech grup: ryluzol 50, 100, 200 mg/dobę lub placebo. Obserwacja trwała 18 miesięcy. W grupie otrzymującej ryluzol w dawce 100 mg/dobę przeżycie było znacząco dłuższe w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymywali placebo. Wpływ dawki 50 mg/dobę nie był statystycznie istotny w porównaniu z placebo, a działanie dawki 200 mg/dobę było porównywalne do działania dawki 100 mg/dobę. Średni czas przeżycia wyniósł 16,5 wobec 13,5 miesiąca odpowiednio dla dawki 100 mg/dobę i placebo.

W badaniu z zastosowaniem grup równoległych, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo ryluzolu u pacjentów w późnych stadiach choroby, czas przeżycia i czynności motoryczne nie różniły się istotnie od placebo. W badaniu tym u większości pacjentów pojemność życiowa płuc była mniejsza niż 60%.

W badaniu kontrolowanym placebo, z podwójnie ślepą próbą, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo ryluzolu u pacjentów japońskich, 204 pacjentów przydzielono losowo do grup otrzymujących ryluzol w dawce 100 mg/dobę (50 mg 2 razy na dobę) albo placebo. Obserwacja trwała 18 miesięcy. W badaniu tym skuteczność oceniano na podstawie niezdolności do samodzielnego chodzenia, utraty czynności kończyn górnych, tracheostomii, konieczności zastosowania sztucznej wentylacji, odżywiania za pomocą zgłębnika dożołądkowego lub śmierci. Czas przeżycia bez konieczności tracheostomii u pacjentów otrzymujących ryluzol nie różnił się istotnie od placebo. Jednakże znaczenie tego badania w odniesieniu do wykrycia różnic w grupach badanych było małe. Metaanaliza obejmująca to badanie i badania opisane wyżej wykazały mniej wyraźny wpływ ryluzolu na czas przeżycia w porównaniu z placebo, choć różnice nadal były istotne statystycznie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę ryluzolu oceniano u zdrowych ochotników, mężczyzn, po jednorazowym doustnym podaniu dawek 25 do 300 mg i po podaniu wielokrotnym dawek 25 do 100 mg dwa razy na dobę. Stężenia w osoczu zwiększają się proporcjonalnie do dawki, a profil farmakokinetyczny leku jest niezależny od dawki. Po podaniu wielokrotnym (podawanie przez 10 dni dawki 50 mg dwa razy na dobę) stężenie niezmienionego ryluzolu w osoczu jest około 2-krotnie większe niż po podaniu jednorazowym, a stan stacjonarny osiągany jest w czasie krótszym niż 5 dni.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym ryluzol jest szybko wchłaniany, a stężenie maksymalne osiągane jest w ciągu 60 do 90 minut (C_{max} = 173 ± 72 (SD) ng/ml). Wchłonięciu ulega około 90% dawki, a bezwzględna biodostępność leku wynosi 60 ± 18%.

Szybkość i stopień wchłaniania ulega zmniejszeniu, jeśli ryluzol podawany jest z posiłkiem bogatym w tłuszcze (zmniejszenie C_{max} o 44%, zmniejszenie AUC o 17%).

Dystrybucja

Ryluzol ulega intensywnej dystrybucji w całym organizmie i przenika przez barierę krew – mózg. Objętość dystrybucji wynosi około 245 +- 69 l (3,4 l/kg). Związek wiąże się z białkami w około 97%, głównie z albuminą i lipoproteinami.

Metabolizm

Głównym związkiem w osoczu jest niezmieniony ryluzol. Jest on szybko metabolizowany przez cytochrom P450, a następnie sprzęgany z kwasem glukuronowym. Badania *in vitro* z zastosowaniem preparatów wątroby ludzkiej wykazały, że cytochrom P450 1A2 jest głównym izoenzymem biorącym udział w metabolizmie ryluzolu. Metabolity zidentyfikowane w moczu to trzy pochodne fenolowe, jedna ureidopochodna i niezmieniony ryluzol.

Głównym szlakiem metabolicznym ryluzolu jest początkowe utlenianie przy udziale cytochromu P450 1A2 do N-hydroksyryluzolu (RPR 112512), głównego metabolitu ryluzolu. Jest on następnie szybko sprzęgany z kwasem glukuronowym do O- i N-glukuronidów.

Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi od 9 do 15 godzin. Ryluzol wydala się głównie z moczem; w moczu wydala się około 90% dawki, w tym ponad 85% w postaci glukuronidów. Jedynie 2% ryluzolu wydala się z moczem w postaci niezmienionej.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek
Po jednorazowej dawce doustnej wynoszącej 50 mg ryluzolu nie obserwuje się istotnych różnic w parametrach farmakokinetycznych u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim, przewlekłym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny wynosi od 10 do 50 ml /min) i zdrowych ochotników.

Osoby w podeszłym wieku
U pacjentów w podeszłym wieku (>70 lat) parametry farmakokinetyczne ryluzolu po podaniu wielokrotnym (podawanie dawki 50 mg 2 razy na dobę przez 4,5 dnia) nie ulegają zmianie.

Zaburzenia czynności wątroby
U pacjentów z łagodnym, przewlekłym zaburzeniem czynności wątroby wartość AUC ryluzolu po doustnym podaniu pojedynczej dawki 50 mg zwiększa się około 1,7-krotnie oraz 3-krotnie - u pacjentów z umiarkowanym, przewlekłym zaburzeniem czynności wątroby.

Rasa
Badanie kliniczne przeprowadzone w celu oceny farmakokinetyki ryluzolu i jego metabolitu N-hydroksyryluzolu po wielokrotnym podaniu doustnym dwa razy na dobę przez 8 dni u 16 zdrowych Japończyków i 16 dorosłych mężczyzn rasy kaukaskiej wykazało w grupie Japończyków mniejszą ekspozycję na ryluzol (C_{max} 0,85 [90% CI 0,68-1,08] i AUC_{inf} 0,88 [90% CI 0,69-1,13]) i podobną ekspozycję na metabolit. Znaczenie kliniczne tych wyników nie jest znane.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

U myszy i szczurów ryluzol nie wykazał potencjału rakotwórczego.

Standardowe testy nie wykazały genotoksyczności ryluzolu. W badaniach głównego czynnego metabolitu otrzymano wyniki pozytywne w dwóch testach *in vitro*. Szerokie badania z zastosowaniem siedmiu innych testów *in vitro* lub *in vivo* nie wykazały działania genotoksycznego metabolitu. Na podstawie otrzymanych danych oraz po uwzględnieniu negatywnych wyników badań rakotwórczości ryluzolu u myszy i szczurów uznano, że genotoksyczne działanie tego metabolitu nie ma istotnego znaczenia dla człowieka.

W badaniach toksyczności podostrej i przewlekłej u szczurów i małp stwierdzono niejednorodne zmniejszenie liczby krwinek czerwonych i (lub) zmianę parametrów czynnościowych wątroby. U psów obserwowano niedokrwistość hemolityczną.
W badaniach toksyczności po podaniu pojedynczym, w jajnikach samic szczurów obserwowano częstszy brak ciałka żółtego niż u samic z grup kontrolnych. Tej odosobnionej obserwacji nie odnotowano w żadnym innym badaniu, ani u żadnego innego gatunku zwierząt.

Wszystkie wymienione zmiany występowały po dawkach 2–10-krotnie większych niż dawka lecznicza stosowana u ludzi, wynosząca 100 mg/dobę.

U ciężarnych szczurów stwierdzono przenikanie ryluzolu znakowanego ^{14}C przez łożysko do płodu. Ryluzol zmniejszał współczynnik ciąż i liczbę implantacji u szczurów po zastosowaniu dawek co najmniej dwukrotnie większych niż dawki lecznicze stosowane u ludzi. W badaniach wpływu na reprodukcję u zwierząt nie obserwowano wad rozwojowych.

W mleku karmiących samic szczura wykryto ryluzol znakowany ^{14}C.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń
Wapnia wodorofosforan (bezwodny)
Celuloza mikrokrystaliczna
Krzemu dwutlenek koloidalny
Magnezu stearynian
Kroskarmeloza sodowa

Otoczka
Hypromeloza
Makrogol 6000
Tytanu dwutlenek (E 171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki pakowane są w nieprzezroczyste blistry z folii PCV/Aluminium, umieszczone w tekturowym pudełku.
Każde opakowanie zawiera 56 tabletek

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania.

Brak specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/010/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10 czerwca 1996
data przedłużenia pozwolenia: 10 czerwca 2006

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

ANEKS II

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Nie dotyczy.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TEKTUROWE PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

RILUTEK 50 mg tabletki powlekane
ryluzol

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda tabletka powlekana zawiera 50 mg ryluzolu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

56 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly

Francja

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/010/001

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

RILUTEK

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER PVC/ALUMINIUM

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

RILUTEK 50 mg tabletki powlekane
ryluzol

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Sanofi Winthrop Industrie

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

RILUTEK 50 mg tabletki powlekane
Ryluzol

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek RILUTEK i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku RILUTEK
3. Jak stosować lek RILUTEK
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek RILUTEK
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek RILUTEK i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek RILUTEK

Substancją czynną wchodzącą w skład leku RILUTEK jest ryluzol, który działa na układ nerwowy.

W jakim celu stosuje się RILUTEK

RILUTEK jest stosowany u pacjentów ze stwardnieniem zanikowym bocznym.

Stwardnienie zanikowe boczne jest postacią choroby neuronów motorycznych, w której atakowanie komórek nerwowych odpowiedzialnych za przekazywanie informacji do mięśni prowadzi do osłabienia, zaniku mięśni i porażenia.

Niszczenie komórek nerwowych w chorobie neuronów motorycznych może być spowodowane zbyt dużą ilością glutaminianu (przekaźnika nerwowego) w mózgu i rdzeniu kręgowym. RILUTEK hamuje uwalnianie glutaminianu i może to być pomocne w zapobieganiu niszczenia komórek nerwowych.

Należy zwrócić się do lekarza w celu uzyskania szerszych wyjaśnień o stwardnieniu zanikowym bocznym i na temat przyczyny przepisania leku dla pacjenta.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku RILUTEK

Kiedy nie zażywać leku RILUTEK
- jeśli u pacjenta stwierdzono **uczulenie** na ryluzol lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku, wymieniony w punkcie 6
- jeśli u pacjenta występuje **choroba wątroby** lub zwiększona aktywność niektórych enzymów wątrobowych (aminotransferaz) we krwi,
- jeśli pacjentka jest **w ciąży lub karmi piersią**.

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed rozpoczęciem stosowania leku Rilutek należy omówić to z lekarzem:
- jeśli u pacjenta występują jakiekolwiek **problemy z wątrobą**: zażółcenie skóry lub białkówki oka (żółtaczka), swędzenie ciała, nudności, wymioty;
- jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności **nerek;**
- jeśli pacjent ma **gorączkę**: może to oznaczać za małą liczbę białych krwinek, co może powodować zwiększone ryzyko zakażenia;

Jeśli którakolwiek z wyżej wymienionej informacji dotyczy pacjenta lub pacjent nie jest tego pewny, powinien skontaktować się z lekarzem prowadzącym, który zdecyduje, co należy zrobić.

Dzieci i młodzież
Jeśli pacjent ma mniej niż 18 lat, stosowanie leku RILUTEK nie jest zalecane, ponieważ nie ma informacji dotyczących tej grupy chorych.

Lek RILUTEK a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach które pacjent planuje przyjmować.

Ciąża, karmienie piersią i płodność
Pacjentce NIE wolno zażywać leku RILUTEK, jeśli jest w ciąży lub podejrzewa, że jest w ciąży, lub jeśli karmi piersią.
Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn
Można prowadzić samochód, posługiwać się narzędziami lub obsługiwać maszyny, jeśli po przyjęciu tego leku nie występuje uczucie wirowania lub uczucie pustki w głowie.

RILUTEK zawiera sód
Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu".

3. Jak stosować RILUTEK

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty

Zalecana dawka
Zwykle stosowana dawka, to jedna tabletka dwa razy w ciągu doby
Tabletki należy przyjmować doustnie, co 12 godzin, o tej samej porze każdego dnia (np. rano i wieczorem).

Zażycie większej niż zalecana dawki leku RILUTEK

Jeśli pacjent zażyje większą liczbę tabletek niż zalecana powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem lub najbliższym oddziałem przypadków nagłych szpitala.

Pominięcie zażycia leku RILUTEK

Jeżeli pacjent zapomni przyjąć tabletkę, powinien pominąć tę dawkę zupełnie i przyjąć następną tabletkę o zwykłej ustalonej porze.
Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej tabletki.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, ten lek może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

WAŻNA INFORMACJA
Należy natychmiast zwrócić się do lekarza:
- w razie wystąpienia **gorączki** (zwiększenia temperatury), ponieważ lek RILUTEK może powodować zmniejszenie liczby białych krwinek. Lekarz może zlecić wykonanie badania krwi, żeby sprawdzić liczbę białych krwinek, które są ważne w zwalczaniu zakażeń.

- w razie wystąpienia jakiegokolwiek z następujących objawów: zażółcenie skóry lub białkówki oka (żółtaczka), swędzenie ciała, nudności, wymioty, ponieważ mogą to być objawy **choroby wątroby** (zapalenie wątroby). W trakcie zażywania leku RILUTEK lekarz może zlecić regularne badania krwi, żeby upewnić się, że nie występuje choroba wątroby.

- w razie kaszlu lub trudności w oddychaniu, ponieważ mogą to być objawy choroby płuc (nazywanej śródmiąższową chorobą płuc)

Inne działania niepożądane
Bardzo często występującymi działaniami niepożądanymi (dotyczącymi więcej niż 1 na 10 pacjentów) leku RILUTEK są:
- uczucie zmęczenia,
- nudności,
- zwiększenie aktywności niektórych enzymów wątrobowych (aminotransferaz) we krwi.

Często występującymi działaniami niepożądanymi (dotyczącymi do 1 na 10 pacjentów) leku RILUTEK są:

- zawroty głowy,	- zdrętwienie lub mrowienie ust,	- wymioty,
- senność,	- przyspieszenie czynności serca,	- biegunka,
- ból głowy,	- ból brzucha,	- ból.

Niezbyt często występującymi działaniami niepożądanymi (dotyczącymi do 1 na 100 pacjentów) leku RILUTEK są:
- niedokrwistość,
- reakcje alergiczne,
- zapalenie trzustki.

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):
- wysypka.

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek RILUTEK

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na tekturowym pudełku i blistrze po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Lek ten nie wymaga specjalnych warunków przechowywania

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek RILUTEK

- Substancją czynną leku jest ryluzol.
- Inne składniki leku to:

rdzeń: wapnia wodorofosforan (bezwodny), celuloza mikrokrystaliczna, krzemu dwutlenek koloidalny, magnezu stearynian, kroskarmeloza sodowa;
otoczka: hypromeloza, makrogol 6000, tytanu dwutlenek (E 171).

Jak wygląda lek RILUTEK i co zawiera opakowanie

Lek dostępny jest w postaci tabletek powlekanych, o kształcie kapsułki, barwy białej. Każda tabletka zawiera 50 mg ryluzolu i ma wytłoczony napis „RPR 202" na jednej stronie.
RILUTEK dostępny jest w opakowaniach po 56 tabletek i przeznaczony jest do przyjmowania doustnego.

Podmiot odpowiedzialny
Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

Wytwórca
Opella Healthcare International SAS
56, Route de Choisy
60200 Compiègne
Francja

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji na temat tego produktu należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/ Belgien
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika
Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország
SANOFI-AVENTIS Zrt
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark
Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta
Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)180 2 222010

Nederland
Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél : 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Norge
sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska
sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal
Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România
Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige
Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Data zatwierdzenia ulotki: {MM/RRRR}