

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Teglutik 5 mg/ml oraalisuspensio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml oraalisuspensiota sisältää 5 mg rilutsolia

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: 1 ml oraalisuspensiota sisältää 400 mg sorbitolia (E420), mikä vastaa 571,43 mg nestemäistä sorbitolia (70 % w/w).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Oraalisuspensio

Ruskehtava, samea, homogeeninen suspensio (varovaisen ravistelun jälkeen).

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

Kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet rilutsolin 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 Teglutik-valmisteella olisi terapeuttista vaikutusta motoriikkaan, keuhkofunktion, faskikulaatioihin, lihasvoimaan ja motorisiin oireisiin. Teglutik-valmisteella ei ole osoitettu olevan vaikutusta loppuvaiheen ALS:iin.

Teglutik-valmisteen 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

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

Annostus

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

Suspensiota suositellaan otettavaksi 10 ml kahdesti vuorokaudessa (10 ml vastaa 50 mg:a rilutsolia).

Erityispotilasryhmät

Pediatriset potilaat:

Teglutik-valmisteen käyttöä pediatrialle potilaille ei suositella, koska tiedot rilutsolin turvallisuudesta ja tehosta lapsilla tai nuorilla esiintyvissä neurodegeneratiivisissa sairauksissa puuttuvat.

Heikentynyt munuaisten toiminta:

Teglutik-valmisteen käyttöä ei suositella potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt, koska tutkimuksia toistuvilla annoksilla ei ole tehty tällä potilasryhmällä (ks. kohta 4.4).

Vanhemmat henkilöt:

Farmakokineettisten tietojen perusteella ei Teglutik-valmisteen käytölle tässä potilasryhmässä ole erityisohjeita.

Heikentynyt maksan toiminta:

Ks. kohta 4.3, kohta 4.4 ja kohta 5.2.

Antotapa

Suspensio voidaan antaa suun kautta ja sopii vaihtoehtoisesti annettavaksi myös enteraalisen ravitsemusletkun kautta.

Suspension laimentaminen nesteillä ei ole tarpeen.

Suspensio annetaan mitta-asteikolla varustetulla annosruiskulla.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen käsittelemisestä ennen lääkkeen antoa.

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 tai imettävät potilaat.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Heikentynyt maksan toiminta:

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-glutamylitransferaasiarvot. 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 aika ajoin. ALAT-arvoja tulee seurata tiheimmin 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 potilaille, 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.

Heikentynyt munuaisten toiminta:

Tutkimuksia toistetuilla annoksilla ei ole tehty heikentyneestä munuaisten toiminnasta kärsiville potilaille (ks. kohta 4.2).

Tämä lääkevalmiste sisältää 4000 mg sorbitolia (E420) 10 ml:ssa oraalisuspensiota.

Sorbitolia sisältävien muiden valmisteiden sekä ravinnosta saatavan sorbitolin additiivinen vaikutus on huomioitava.

Suun kautta otettavien lääkevalmisteiden sorbitoli saattaa vaikuttaa muiden suun kautta otettavien lääkkeiden biologiseen hyötyosuuteen.

Potilaiden, joilla on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 10 ml oraalisuspensiota eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

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 alkuoksidaatioon 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

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

Imetys

Teglutik on vasta-aiheinen imetyksen aikana (ks. kohta 4.3 ja kohta 5.3). Ei tiedetä, erittykö rilutsoli ihmisen rintamaitoon.

Hedelmällisyys

Rotilla tehdyissä hedelmällisyystutkimuksissa havaittiin lievä lisääntymistoimintaa ja hedelmällisyyttä heikentävä vaikutus annoksilla 15 mg/kg vuorokaudessa (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 valmisteiden 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	
Iho ja ihonalainen kudος				ihottuma
Maksa ja sappi	Poikkeavat maksan toimintakokeiden tulokset			Hepatiitti
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 % (194/5 995) aasialaisista ja 1,8 % (100/5 641) kaukaasialaisista potilaista.

Rilutsolioraalisuuspensio

Rilutsolioraalisuuspensio ja rilutsolitabletit olivat kokonaisaltistuksen suhteen biologisesti samanarvoisia, kun taas rilutsolioraalisuusension keskimääräinen C_{max} -arvo (rilutsolin suurin saavutettu pitoisuus veressä ottamisen jälkeen) oli noin 20 % suurempi kuin rilutsolitablettien C_{max} (ks. kohta 5.2).

Rilutsolioraalisuuspensioon voi liittyä hieman lisääntynyt haittavaikutusten (esim. huimaus, ripuli, astenia ja ALAT-arvojen nousu) riski.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

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 patogeneesi 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/vuorokausi (50 mg kahdesti vuorokaudessa) tai plaseboa ja potilaita seurattiin 12–21 kuukauden ajan. Elinaika, kuten se on määritetty kohdan 4.1 toisessa kappaleessa, piteni merkitsevästi 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/vuorokausi tai plasebo. Potilaita seurattiin 18 kuukauden ajan. Potilailla, jotka saivat rilutsolia 100 mg/vuorokausi, elinaika oli merkittävästi pidempi verrattuna plaseboa saaneisiin potilaisiin. Vaikutus rilutsolia 50 mg vuorokaudessa saaneessa ryhmässä ei ollut tilastollisesti merkitsevä verrattuna plaseboon ja vaikutus 200 mg:n ryhmässä oli lähes sama kuin ryhmässä, joka sai 100 mg vuorokaudessa.

Keskimääräinen elinaika oli liki 16,5 kuukautta rilutsoliryhmässä annoksella 100 mg/vuorokausi ja 13,5 kuukautta plaseboryhmässä.

Rinnakkaisryhmillä tehdyssä tutkimuksessa, jossa tutkittiin rilutsolin tehoa ja turvallisuutta taudin myöhäisvaiheessa, elinaika ja motorinen toiminta rilutsoliryhmässä ei eronnut merkitsevästi 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 merkitsevästi plaseboryhmän potilaista. Tämän tutkimuksen erotusvoima hoitoryhmien välillä oli kuitenkin vähäinen. Meta-analysissä 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 Farmakokineetiikka

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

annoksesta riippumaton.

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

Imeytyminen

Rilutsoli imeytyy nopeasti oraalisien annosten 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 %).

Biologista samanarvoisuutta koskevassa tutkimuksessa rilutsoli 50 mg tabletit ja rilutsoli 5 mg/ml oraalisuspensio olivat kokonaisaltistuksen suhteen samanarvoisia (suhde: 106,84 %; 90 % CI: 96,98–117,71 %). Rilutsoli imeytyy nopeammin oraalisuspension annosten jälkeen (T_{\max} noin 30 minuuttia) ja C_{\max} on noin 20 % suurempi kuin rilutsolitablettien annosten jälkeen (suhde: 122,32 %; 90 % CI: 103,28–144,88 %) (ks. kohta 4.8).

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 lipoproteiiniin.

Biotransformaatio

Rilutsoli on plasmassa enimmäkseen muuttumattomana ja se metaboloituu pääasiassa sytokromi P450-entsyymien ja sitä seuraavan glukuronidoinnin 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 ureidijohdos ja muuttumaton rilutsoli.

Rilutsolin pääasiallinen metaboliareitti on sytokromin P450 1A2 katalysoima alkuvaiheen oksidaatio. Tuotteena syntyy N-hydroksirilutsolia (RPR1 12512), 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.

Erytispotilasryhmät

Heikentynyt munuaisten toiminta:

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 oraalisena kerta-annoksena.

Vanhemmat henkilöt:

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

Heikentynyt maksan toiminta:

Rilutsolin pitoisuuspinta-ala (AUC) 50 mg:n oraalisien kerta-annosten 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.

Sukupuoli:

Teglutik-oraalisuspension ja Rilutek-tablettien välillä on suoritettu biologista samanarvoisuutta koskeva tutkimus. Tulokset osoittivat biologista samanarvoisuutta molempien valmisteiden välillä naispuolisilla koehenkilöillä, kun taas rilutsoliaaltistuksen havaittiin olevan suurempi miespuolisilla koehenkilöillä C_{\max} :in ja AUC :n suhteen.

Tällä ei kuitenkaan odoteta olevan mitään kliinisesti merkityksellistä vaikutusta.

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 merkitsevänä 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/vuorokausi.

Raskaana olevalla rotalla ^{14}C -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.

^{14}C -rilutsolia on todettu imettävien rottien maidossa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Nestemäinen sorbitoli (E420)
Alumiinimagnesiumsilikaatti
Ksantaanikumi (E415)
Natriumsakkariini (E954)
Simetikoniemulsio 30 %
Natriumlauryylisulfaatti
Makrogolisetostearyylieetteri
Vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

Avattu pakkaus on käytettävä 15 vuorokauden kuluessa (ilman erityisiä säilytysolosuhteita).

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Säilytysolosuhteet valmisteen ensiavaamisen jälkeen, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskooko (pakkauskoot)

Ruskeankeltainen lasipullo, jossa on LDPE-ruiskusovitin ja joka on suljettu valkoisella lapsiturvallisella HDPE-kierrekorkilla.

Pakkauskoot:

Yksi tai kaksi 250 ml:n pulloa rilutsoli 5 mg/ml oraalisuspensiota.

Yksi 300 ml:n pullo rilutsoli 5 mg/ml oraalisuspensiota.

Pullon pakkauksessa on muovinen, mitta-asteikolla varustettu annosruisku suun kautta annostelua varten. Ruiskun säiliössä on mitta-asteikko, jossa on merkinnät yhden millilitran välein 10 ml:aan saakka.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Teglutik oraalisuspensio sopii annettavaksi suun kautta ja sopii vaihtoehtoisesti annettavaksi myös enteraalisen ravitsemusletkun kautta.

Ohjeet suun kautta annostelua varten

Suspensiota on ravistettava kevyesti käsin, kääntelemällä pulloa ylösalaisin (180°) ainakin 30 sekunnin ajan. Suspension homogeenisuus tarkistetaan silmämääräisesti.

Avaa pullo, liitä annosruisku pullon ruiskusovittimeen ja käännä pullo ylösalaisin. Vedä pullosta tässä asennossa hitaasti suositeltua annosta vastaava määrä suspensiota (10 ml vastaa 50 mg rilutsolia). Pese ruisku vesijohtovedellä suspension annon jälkeen.

Ohjeet ravitsemusletkun kautta annostelua varten

Teglutik oraalisuspensio sopii annettavaksi enteraalisen ravitsemusletkun kautta.

Yhteensopivuus on testattu 14 Fr – 20 Fr:n läpimittaisilla silikoni- tai polyuretaaniletkuilla.

Seuraavia ohjeita suositellaan seurattaviksi:

Varmista, ettei ravitsemusletkussa ole mitään esteitä ennen lääkkeen antoa.

1. Huuhtelee ravitsemusletku 30 ml:lla vettä.
2. Anna tarvittava määrä Teglutik oraalisuspensiota mitta-asteikolla varustetulla annosruiskulla.
3. Huuhtelee ravitsemusletku 30 ml:lla vettä.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Italfarmaco S.A.

San Rafael 3

28108 Alcobendas (Madrid)

Espanja

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

39138

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18.02.2022
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 05.07.2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.01.2023

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Fimean verkkosivulla www.fimea.fi.

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Teglutik 5 mg/ml oral suspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml oral suspension innehåller 5 mg riluzol

Hjälpämne med känd effekt:

1 ml oral suspension innehåller 400 mg sorbitol (E420) (motsvarande 571,43 mg flytande sorbitol (70 %w/w)).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Oral suspension.

Suspensionen är något brun, ogenomskinlig, och homogen efter att den omskakats för hand.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Teglutik är indicerat för att förlänga livet eller tiden till dess att mekanisk ventilation blir nödvändig hos patienter med amyotrofisk lateralskleros (ALS).

Kliniska studier har visat att riluzol förlänger överlevnaden för patienter med ALS (se avsnitt 5.1). Begreppet överlevnad definierades som patienter som var levande och ej intuberade för mekanisk ventilation och utan trakeotomi.

Det finns inga belägg för att Teglutik har terapeutisk effekt på motoriska funktioner, lungfunktion, fascikulationer, muskelstyrka och motoriska symptom. Teglutik har inte visats vara effektivt i sena stadier av ALS.

Effekt och säkerhet av Teglutik har endast studerats vid ALS. Riluzol skall därför inte användas till patienter med någon annan typ av motorneuronsjukdom.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Teglutik bör endast initieras av specialistläkare med erfarenhet av behandling av motorneuronsjukdomar.

Dosering

Den rekommenderade dygnsdosen till vuxna och äldre är 100 mg (50 mg var 12:e timme). Ingen ytterligare behandlingsvinst kan förväntas med högre dygnsdoser.

Det rekommenderas att 10 ml suspension tas två gånger per dag (10 ml motsvarar 50 mg riluzol).

Speciella patientgrupper

Pediatrik population:

Teglutik rekommenderas inte för användning hos pediatrisk population beroende på brist på data avseende säkerhet och effekt av riluzol vid neurodegenerativa sjukdomar hos barn eller ungdomar.

Patienter med nedsatt njurfunktion:

Teglutik rekommenderas inte till patienter med nedsatt njurfunktion, då studier med upprepad dosering på denna patientgrupp ej har utförts (se avsnitt 4.4).

Äldre personer:

Baserat på farmakokinetiska data föreligger inga speciella rekommendationer för användning av Teglutik till denna patientgrupp.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Se avsnitt 4.3, avsnitt 4.4 och avsnitt 5.2.

Administreringssätt

Suspensionen kan ges oralt. Alternativt är den också lämplig för administrering via enteral sond.

Suspensionen behöver inte spädas med vatten.

Suspensionen administreras med en graderad doseringsspruta.

Anvisningar om hantering av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Leversjukdom eller utgångsvärden för transaminaser högre än 3 gånger den övre normalvärdesgränsen.

Patienter som är gravida eller som ammar.

4.4 Varningar och försiktighet

Nedsatt leverfunktion

Riluzol skall förskrivas med försiktighet till patienter med en anamnes på onormal leverfunktion och till patienter med lätt förhöjda serumtransaminaser (ALAT/SGPT; ASAT/SGOT upp till 3 gånger den övre normalvärdesgränsen), bilirubin- och/eller gamma-glutamyltransferas-(GGT)-nivåer i serum. Förhöjda värden av flera leverfunktionstester (särskilt förhöjt bilirubin) utesluter användandet av riluzol (se avsnitt 4.8).

Då risk för hepatit föreligger bör transaminaser, inkluderande ALAT, kontrolleras före och under behandling med riluzol. ALAT skall bestämmas varje månad under de första 3 månaderna av behandlingen, därefter var 3:e månad under resten av det första året och därefter periodiskt. Hos patienter som utvecklar förhöjda ALAT-nivåer skall bestämningar göras oftare.

Riluzolbehandlingen skall avbrytas om ALAT-nivåerna ökar till 5 gånger över den övre normalvärdesgränsen. Det finns ingen erfarenhet av dosreduktion eller återinsättande hos patienter som har utvecklat ALAT-stegring till 5 gånger den övre normalvärdesgränsen. Återinsättning av riluzol till dessa patienter kan inte rekommenderas.

Neutropeni

Patienter skall uppmanas att rapportera varje febersjukdom till sin läkare. Vid rapport om febersjukdom skall läkaren kontrollera antalet vita blodkroppar och vid neutropeni skall riluzol-behandlingen avbrytas (se avsnitt 4.8).

Interstitiell lungsjukdom

Fall av interstitiell lungsjukdom har rapporterats hos patienter som behandlats med riluzol, varav några fall var allvarliga (se avsnitt 4.8). Om respiratoriska symtom såsom torrhosta och/eller dyspné skulle uppstå ska lungröntgen utföras och i de fall fynden tyder på en interstitiell lungsjukdom (t.ex. bilaterala diffusa grumlingar på lungorna) ska riluzol omedelbart utsättas. Hos flertalet av de rapporterade fallen försvann symtomen efter utsättning av läkemedlet och symtomatisk behandling.

Nedsatt njurfunktion

Studier med upprepad dosering har ej utförts på patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Detta läkemedel innehåller 4000 mg sorbitol (E420) i 10 ml oral suspension.

Additiv effekt av samtidigt administrerade läkemedel som innehåller sorbitol och födointag av sorbitol ska beaktas.

Innehåll av sorbitol i läkemedel för oralt bruk kan påverka biotillgängligheten av andra läkemedel för oralt bruk som administreras samtidigt.

Patienter med hereditär fruktosintolerans bör inte använda detta läkemedel.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 10 ml oral suspension, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga kliniska studier har genomförts för att utvärdera riluzols eventuella interaktion med andra läkemedel.

In vitro studier, där humana levermikrosompreparationer använts, tyder på att CYP 1A2 är det huvudsakliga isoenzym som är involverat i den initiala oxidativa metabolismen av riluzol. Hämmare av CYP 1A2 (t ex koffein, diklofenak, diazepam, nicergolin, klomipramin, imipramin, fluvoxamin, fenacetin, teofyllin, amitriptylin och kinoloner) skulle kunna minska eliminationshastigheten av riluzol, medan inducerare av CYP 1A2 (t ex cigarettök, tjärkolsgrillad mat, rifampicin och omeprazol) skulle kunna öka eliminationshastigheten av riluzol.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Teglutik är kontraindicerat vid graviditet (se avsnitt 4.3 och avsnitt 5.3). Klinisk erfarenhet av riluzol hos gravida kvinnor saknas.

Amning

Teglutik är kontraindicerat hos kvinnor som ammar (se avsnitt 4.3 och avsnitt 5.3). Det är inte känt om riluzol utsöndras i human modersmjölk.

Fertilitet

Fertilitetsstudier på råttor har visat en lätt försämrad reproduktion och fertilitet vid doser på 15 mg/kg/dag (vilket är högre än den terapeutiska dosen), troligen beroende på sedering och letargi.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienter skall varnas för risken för yrsel eller svindel och skall avrådas från bilkörning eller användande av andra fordon och maskiner om dessa symtom uppträder.

Inga studier på effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I kliniska studier, fas III utförda på ALS-patienter, som behandlats med riluzol, var de vanligast rapporterade biverkningarna asteni, illamående och abnorma levervärden.

Sammanfattning av biverkningarna i tabellform

Biverkningarna som har rangordnats under rubriker efter frekvens anges nedan enligt följande mönster: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte

beräknas från tillgängliga data).

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet			Anemi	Svår neutropeni (se avsnitt 4.4)
Immunsystemet			Anafylaktisk reaktion, angioödem	
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk, yrsel, oral parestesi, somnolens		
Hjärtat		Takykardi		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Interstitiell lungsjukdom (se avsnitt 4.4)	
Mag-tarmkanalen	Illamående	Diarré, buksmärter, kräkningar	Pankreatit	
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad				Utslag
Lever och gallvägar	Abnorma leverfunktionsvärden			Hepatit
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	Asteni	Smärta		

Beskrivning av vissa utvalda biverkningar

Lever och gallvägar

Förhöjda alaninaminotransferasnivåer uppträdde vanligen inom 3 månader efter behandlingens start med riluzol; de var vanligen övergående och nivåerna återgick till under 2 gånger den övre normalvärdesgränsen efter 2-6 månader medan behandlingen fortsatte. Dessa förhöjningar kan associeras med ikterus. Hos patienter (n=20) i kliniska studier med förhöjda ALAT-nivåer som var mer än 5 gånger den övre normalvärdesgränsen, avbröts behandlingen och nivåerna återgick i de flesta fall till under 2 gånger den övre normalvärdesgränsen inom 2 till 4 månader (se avsnitt 4.4). Studiedata tyder på att asiatiska patienter kan vara känsligare för abnorma leverfunktionsvärden – 3,2% (194/5995) för asiatiska patienter och 1,8% (100/5641) för kaukasiska patienter.

Riluzol oral suspension

Total exponering för riluzol oral suspension och riluzol tablett var bioekvivalent, medan genomsnittlig C_{max} (den högsta uppnådda riluzolkoncentrationen i blod efter intag) för den orala suspensionen var cirka 20 % högre än genomsnittlig C_{max} för riluzoltablettorna (se avsnitt 5.2). Det kan finnas en något ökad risk för biverkningar (t.ex. yrsel, diarré, asteni, och förhöjda ALAT-värden) med den orala suspensionen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Neurologiska och psykiatriska symtom, akut toxisk encefalopati med stupor, koma och methemoglobinemi har observerats i enstaka fall. Vid fall av överdosering ges symtomatisk och understödjande behandling.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: övriga medel med verkan på nervsystemet, ATC-kod N07XX02.

Verkningsmekanism

Även om patogenesen för ALS inte är fullständigt klarlagd, har man föreslagit att glutamat (den primära excitatoriska neurotransmittorn i centrala nervsystemet) är av betydelse för celledöd under sjukdomsförloppet.

Riluzol förmodas verka genom att hämma processer involverande glutamat. Verkningsmekanismen är oklar.

Klinisk effekt och säkerhet

I en studie randomiserades 155 patienter till riluzol 100 mg/dag (50 mg två gånger dagligen) eller till placebo och patienterna följdes upp under 12-21 månader. Överlevnaden, enligt definitionen i avsnitt 4.1, andra stycket, var signifikant förlängd hos patienter som fick riluzol jämfört med de patienter som fick placebo. Medianöverlevnaden var 17,7 månader för riluzol jämfört med 14,9 månader för placebo.

I en studie, där olika doser jämförs, randomiserades 959 patienter med ALS, till en av fyra behandlingsgrupper: riluzol 50, 100, 200 mg/dag, eller placebo, och följdes upp under 18 månader. Hos patienter som behandlades med riluzol 100 mg/dag var överlevnaden signifikant längre jämfört med de patienter som fick placebo. Effekten av riluzol 50 mg/dag var inte statistiskt signifikant jämfört med placebo och effekten av 200 mg/dag var i allt väsentligt jämförbar med dosen 100 mg/dag. Medianöverlevnaden närmade sig 16,5 månader för riluzol 100 mg/dag jämfört med 13,5 månader för placebo.

I en parallellgruppsstudie, som designats för att utvärdera effekt och säkerhet av riluzol hos patienter i ett sent stadium av sjukdomen, sågs ingen signifikant skillnad mellan riluzol och placebo med avseende på överlevnadstid och motoriska funktioner. I denna studie hade majoriteten av patienterna en vitalkapacitetskvot på mindre än 60 %.

I en dubbel-blind, placebo-kontrollerad studie, med syfte att utvärdera effekt och säkerhet av riluzol hos japanska patienter, randomiserades 204 patienter till riluzol 100 mg/dag (50 mg två gånger dagligen) eller placebo. Patienterna följdes upp i 18 månader. I denna studie bedömdes effekten utifrån oförmåga att gå själv, förlust av funktion i övre extremiteter, trakeostomi, behov av konstgjord ventilation, matning med magsond, eller död. Ingen signifikant skillnad mot placebo sågs vad gäller överlevnad utan trakeostomi för patienter behandlade med riluzol jämfört med placebo. Studiens power att upptäcka skillnader mellan behandlingsgrupperna var emellertid låg. En meta-analys inkluderande denna studie samt de studier som beskrivits ovan visade en mindre markant effekt på överlevnad för riluzol jämfört med placebo även om skillnaderna förblev statistiskt signifikanta.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Riluzols farmakokinetiska egenskaper har utvärderats hos friska manliga försökspersoner efter peroral administrering av 25–300 mg som endos och efter upprepad peroral administrering av 25–100 mg 2 gånger dagligen. Plasmanivåerna ökar linjärt med dosen. Den farmakokinetiska profilen är ej dosberoende.

Vid upprepad dosering (10 dagars behandling med 50 mg riluzol 2 gånger dagligen) ackumuleras oförändrat riluzol i plasma med en faktor 2 och steady-state nås på mindre än 5 dagar.

Absorption

Riluzol absorberas snabbt efter peroral administrering och den maximala plasmakoncentrationen nås inom 60-90 minuter ($C_{\max} = 173 \pm 72$ (SD) ng/ml). Ca 90 % av dosen absorberas och den absoluta biotillgängligheten är $60 \% \pm 18 \%$.

Absorptionshastighet och grad av absorption reduceras när riluzol administreras tillsammans med måltider med högt fettinnehåll (minskning av C_{\max} med 44 % och minskning av AUC med 17 %).

I en bioekvivalensstudie var riluzol 50 mg tabletter och riluzol 5 mg/ml oral suspension ekvivalenta avseende total exponering. (Kvot: 106,84 %; 90 % CI: 96,98–117,71 %). Riluzol absorberas snabbare efter administrering av oral suspension (T_{\max} cirka 30 minuter) med C_{\max} cirka 20 % högre än efter administrering av riluzol tabletter. (Kvot: 122,32 %; 90 % CI: 103,28–144,88 %) (se avsnitt 4.8).

Distribution

Riluzol distribueras i hög grad ut i hela kroppen och har visats passera blod-hjärn-barriären. Distributionsvolymen av riluzol är 245 ± 69 l (3,4 l/kg). Riluzol är proteinbundet till cirka 97 % och binds huvudsakligen till serumalbumin och lipoproteiner.

Metabolism

Oförändrat riluzol är huvudkomponenten i plasma och metaboliseras i hög grad av cytokrom P450 med därpå följande glukuronidering. *In vitro*-studier med humana leverpreparationer har visat att cytokrom P450 1A2 är det huvudsakliga isoenzymet som svarar för metabolismen av riluzol. Metaboliterna som identifierats i urin är tre fenolderivat, ett ureido-derivat och oförändrat riluzol.

Den primära metabolismvägen för riluzol är initial oxidation via cytokrom P450 1A2 vilket resulterar i N-hydroxyriluzol (RPR112 512) vilken är den främsta aktiva metaboliten av riluzol. Denna metabolit konjugeras snabbt till O- och N-glukuronider.

Eliminering

Eliminationshalveringstiden är mellan 9 och 15 timmar. Riluzol elimineras huvudsakligen via urinen. Den totala urinutsöndringen motsvarar ca 90 % av dosen. Mer än 85 % av metaboliterna i urinen utgörs av glukuronider. Endast 2 % av riluzoldosen återfinns oförändrad i urinen.

Speciella patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Det föreligger inga signifikanta skillnader i farmakokinetiska parametrar mellan patienter med moderat eller svår kronisk njurinsufficiens (kreatininclearance mellan 10 och 50 ml/min) och friska frivilliga efter en peroral singeldos av 50 mg riluzol.

Äldre personer:

De farmakokinetiska parametrarna efter upprepad dosering av riluzol (4,5 dagars behandling med 50 mg riluzol två gånger dagligen) påverkas ej hos äldre (> 70 år).

Nedsatt leverfunktion

AUC av riluzol efter en peroral singeldos på 50 mg ökar med ca 1,7 gånger hos patienter med mild kronisk leverinsufficiens och med ca 3 gånger hos patienter med moderat kronisk leverinsufficiens.

Ras

En klinisk studie som utfördes för att utvärdera farmakokinetiken hos riluzol och dess metabolit N-hydroxyriluzol efter upprepad oral administrering två gånger dagligen i 8 dagar till 16 japanska och 16 kaukasiska friska vuxna män, visade en lägre exponering för riluzol i den japanska gruppen (C_{\max} 0,85 [90% CI 0,68–1,08] och AUC_{inf} 0,88 [90% CI 0,69–1,13]) och likartad exponering för metaboliten. Den kliniska betydelsen av dessa resultat är okänd.

Kön

En bioekvivalensstudie av Teglutik (oral suspension) och Rilutek (tabletter) har utförts. Resultaten visade bioekvivalens mellan båda formuleringar hos kvinnliga försökspersoner, medan en högre exponering när det gäller C_{\max} och AUC för riluzol observerades hos manliga försökspersoner. Detta förväntas dock inte ha någon relevant klinisk effekt.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Riluzol har inte visat några carcinogena egenskaper på varken råtta eller mus.

Standardtester för genotoxicitet som utförts med riluzol var negativa. Försök med den aktiva huvudmetaboliten av riluzol gav positivt resultat i två *in vitro* tester. Försök med sju andra *in vitro* eller *in vivo* standardtester visade inte någon genotoxisk potential hos metaboliten. Baserat på dessa data, samt negativa resultat från cancerstudier på mus och råtta anses inte den genotoxiska effekten av denna metabolit vara relevant för människa.

Sänkta värden för röda blodkroppar och/eller ändringar i leverparametrar noterades inkonsekvent i subakuta och kroniska toxicitetsstudier på råtta och apa. På hund observerades hemolytisk anemi. I en enda toxicitetsstudie noterades frånvaro av corpora lutea med en högre incidens i äggstockarna på behandlade honråttor jämfört med kontrollgruppen. Detta har inte noterats i någon annan studie eller på något annat species.

Samtliga data har noterats vid doser som varit 2–10 gånger högre än humandosen på 100 mg/dag.

Hos dräktiga råttor har passage av ^{14}C -riluzol via placenta till fostret påvisats. Hos råttor har riluzol minskat dräktighetsfrekvens och antal implantationer vid dosnivåer som varit minst 2 gånger högre än vad människor utsätts för vid kliniskt bruk. Inga missbildningar har setts i reproduktionsstudier på djur.

Hos digivande råttor har ^{14}C -riluzol påvisats i mjölken.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Flytande sorbitol (E420)
Aluminiummagnesiumsilikat
Xantangummi (E415)
Sackarinnatrium (E954)
Simetikonemulsion 30 %
Natriumlaurilsulfat
Makrogol cetostearyleter
Vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år

Hållbarhetstid efter öppnande: 15 dagar, inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Bärnstensfärgad glasflaska med sprutadapter (LDPE) och vit, barnskyddande skruvkork (HDPE).

Förpackningsstorlekar:

En eller två 250 ml flaskor riluzol 5 mg/ml oral suspension.

En 300 ml flaska riluzol 5 mg/ml oral suspension.

En graderad doseringsspruta i plast medföljer förpackningen. Sprutan är graderad i milliliter upp till 10 ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Teglutik oral suspension är lämplig för oral användning. Alternativt är den också lämplig för administrering via enteral sond.

Anvisningar för oral administrering

Suspensionen ska omskakas varsamt för hand under minst 30 sekunder genom att rotera flaskan 180 grader. Homogeniteten ska kontrolleras visuellt.

Öppna flaskan, anslut doseringssprutan till flaskans adapter, vänd upp och ner på flaskan. Håll flaskan i omvänt läge och dra sakta ut den volym suspension som motsvarar den rekommenderade dosen (t.ex. 10 ml motsvarar 50 mg riluzol).

Efter administrering av suspensionen, rengör sprutan med kranvatten.

Anvisningar för administrering via enteral sond

Teglutik oral suspension är lämplig för administrering via enteral sond.

Kompatibiliteten har testats med rör av silikon eller polyuretan, med diameter från 14 Fr till 20 Fr.

Det rekommenderas att följa nedanstående anvisningar:

Försäkra dig om att det inte finns någon blockering i den enterala sonden före administrering.

1. Spola den enterala sonden med 30 ml vatten
2. Administrera ordinerad dos Teglutik oral suspension med en graderad doseringsspruta
3. Spola den enterala sonden med 30 ml vatten.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Italfarmaco S.A.

San Rafael 3

28108 Alcobendas (Madrid)

Spanien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

39138

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 18.02.2022

Datum för förnyat godkännande: 05.07.2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

16.01.2023

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Fimeas webbplats www.fimea.fi.