

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Teglutik 5 mg/ml Suspension zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Suspension zum Einnehmen enthält 5 mg Riluzol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 ml Suspension zum Einnehmen enthält 400 mg Sorbitol E420 (entsprechend 571,43 mg flüssiges Sorbitol (70 %w/w)).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Suspension zum Einnehmen.

Nach manuellem Schütteln bräunliche, undurchsichtige homogene Suspension.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

Klinische Studien haben gezeigt, dass Riluzol die Überlebenszeit von Patienten mit ALS verlängert (siehe Abschnitt 5.1). Überlebenszeit ist definiert als Zeitraum, in welchem Patienten ohne Intubation für eine mechanische Beatmung und ohne Tracheotomie leben können.

Es gibt keinen Nachweis, dass Teglutik einen therapeutischen Effekt auf motorische Funktion, Lungenfunktion, Faszikulation, Muskelkraft bzw. auf Symptome infolge des Ausfalls motorischer Funktion besitzt. Es konnte nicht nachgewiesen werden, dass Teglutik in späteren Krankheitsstadien der ALS wirksam ist.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Teglutik sollte nur von Fachärzten mit Erfahrung in der Behandlung von Motoneuron-Erkrankungen begonnen werden.

Dosierung

Erwachsene oder ältere Patienten:

Die empfohlene Tagesdosis beträgt 100 mg (50 mg alle 12 Stunden). Eine weitere Steigerung der täglichen Dosis bringt keine wesentlichen Vorteile.

Es wird empfohlen, zweimal täglich 10 ml der Suspension zu verabreichen (d.h. 10 ml entsprechen 50 mg Riluzol).

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche:

Teglutik wird für die Anwendung bei Kindern nicht empfohlen, da keine Erfahrungen über die Sicherheit und Wirksamkeit von Riluzol bei neurodegenerativen Erkrankun-

gen von Kindern oder Jugendlichen vorliegen.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Teglutik wird für die Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht empfohlen, da Studien mit wiederholter Gabe in dieser Patientengruppe nicht durchgeführt worden sind (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten:

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

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:

siehe Abschnitt 4.3, Abschnitt 4.4 und Abschnitt 5.2.

Art der Anwendung

Die Suspension kann oral verabreicht werden und ist alternativ auch zur Verabreichung über enterale Ernährungssonden geeignet. Ein Verdünnen mit Flüssigkeiten ist nicht notwendig.

Die Suspension wird mit einer skalierten Dosierungsspritze verabreicht.

Für Anweisungen zur Handhabung dieses Arzneimittels vor Verabreichung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

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

Lebererkrankungen oder initiale Transaminasespiegel, die den oberen Normbereich um mehr als das 3fache übersteigen. Schwangere oder stillende Patientinnen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Leberfunktionsstörungen

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

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

Die Therapie mit Riluzol ist abzubrechen, wenn die ALT-Spiegel den oberen Normwert um mehr als das 5-Fache überschreiten. Es gibt bisher keine Erfahrungen in Bezug auf eine Dosisreduktion oder Reexposition bei Patienten, die eine Erhöhung der ALT um

mehr als das 5-Fache des oberen Normalwertes entwickelten. Eine erneute Gabe von Riluzol bei diesen Patienten kann nicht empfohlen werden.

Neutropenie

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

Interstitielle Lungenerkrankung

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

Niereninsuffizienz:

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

Dieses Arzneimittel enthält 4000 mg Sorbitol (E 420) pro 10 ml Suspension zum Einnehmen.

Die additive Wirkung gleichzeitig angewandeter Sorbitol (oder Fructose) -haltiger Arzneimittel und die Einnahme von Sorbitol (oder Fructose) über die Nahrung ist zu berücksichtigen. Der Sorbitolgehalt oral angewandeter Arzneimittel kann die Bioverfügbarkeit von anderen gleichzeitig oral angewendeten Arzneimitteln beeinflussen.

Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 10 ml Suspension zum Einnehmen, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zu Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

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

ampicin und Omeprazol) die Eliminationsrate von Riluzol beschleunigen können.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Stillzeit

Teglutik ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3). Es ist nicht bekannt, ob Riluzol in die Muttermilch beim Menschen übertritt.

Fertilität

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

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Bei Patienten, die in klinischen Studien der Phase III mit Riluzol behandelt wurden, traten als häufigste Nebenwirkungen Asthenie, Übelkeit und abnormale Leberfunktionstests auf.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmender Häufigkeit gemäß der folgenden Konvention angegeben: Sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle unten

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Leber- und Gallenerkrankungen

Eine Erhöhung der Alanin-Amino-Transferase (ALT) trat gewöhnlich innerhalb der ersten 3 Monate nach Therapiebeginn mit Riluzol auf. Die Erhöhung war gewöhnlich vorübergehend, und die ALT-Werte fielen unter Fortführung der Therapie mit Riluzol nach 2 bis 6 Monaten unter das Doppelte des oberen Normwertes. Dieser Anstieg kann möglicherweise von Gelbsucht begleitet sein. In klinischen Studien wurde bei Patienten (n = 20) mit einer mehr als 5-fachen Erhöhung der ALT, bezogen auf den oberen Normwert, die Therapie beendet, und in den meisten Fällen fielen die Spiegel auf weniger als das 2-Fache des oberen Normwertes innerhalb von 2 bis 4 Monaten (siehe Abschnitt 4.4).

Studienergebnisse deuten darauf hin, dass bei asiatischen Patienten häufiger Leberfunktionswerte außerhalb des Normbereichs auftreten: 3,2% (194/5995) bei asiatischen Patienten und 1,8% (100/5641) bei kaukasischen Patienten.

Riluzol Suspension zum Einnehmen

Die Gesamtexposition nach Anwendung der Suspension zum Einnehmen und Riluzol-Tabletten erwies sich als bioäquivalent, wobei die C_{max} (die maximal erreichte Blutkonzentration von Riluzol nach Einnahme) der Suspension zum Einnehmen ca. 20%

höher war als die mittlere C_{max} der Riluzol-Tabletten (siehe Abschnitt 5.2).

Bei der Suspension zum Einnehmen kann das Risiko für Nebenwirkungen (z. B. Schwindel, Durchfall, Asthenie und ALT-Anstieg) leicht erhöht sein.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

Im Falle einer Überdosierung ist eine symptomorientierte und unterstützende Therapie angezeigt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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

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

	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Häufigkeit nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Anämie	schwerwiegende Neutropenie (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Immunsystems			anaphylaktoide Reaktion, Angioödem	
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerz, Benommenheit, orale Parästhesien und Schläfrigkeit		
Herzerkrankungen		Tachykardie		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			interstitielle Lungenerkrankung (siehe Abschnitt 4.4)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Diarrhö, Bauchschmerzen, Erbrechen	Pankreatitis	
Leber- und Gallenerkrankungen	Leberfunktionstests außerhalb des Normbereichs			Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes				Ausschlag
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie	Schmerzen		

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

In einer Dosisfindungsstudie wurden 959 Patienten mit ALS randomisiert einer der vier Behandlungsgruppen (Riluzol 50, 100, 200 mg/Tag oder Placebo) zugeordnet und über 18 Monate beobachtet. Bei mit 100 mg/Tag Riluzol behandelten Patienten war die Überlebensrate im Vergleich zu Placebo signifikant erhöht. Die Wirkung von 50 mg/Tag Riluzol zeigte im Vergleich zu Placebo keine statistische Signifikanz, die Wirkung von 200 mg/Tag war vergleichbar mit der von 100 mg/Tag. Die mediane Überlebenszeit betrug 16,5 Monate bei mit 100 mg Riluzol/Tag behandelten Patienten im Vergleich zu 13,5 Monaten in der Placebogruppe.

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

In einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie zur Ermittlung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Riluzol bei japanischen Patienten wurden 204 randomisierte Patienten mit 100 mg Riluzol/Tag (50 mg 2× täglich) oder Placebo behandelt und über 18 Monate beobachtet. In dieser Studie wurde die Wirksamkeit anhand folgender Kriterien beurteilt: Unfähigkeit, ohne Hilfe zu gehen, Verlust der Funktion der oberen Gliedmaßen, Tracheotomie, Notwendigkeit der mechanischen Beatmung, künstliche Ernährung oder Tod. Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Überlebenszeit ohne Tracheotomie zwischen Patienten, die mit Riluzol oder mit Placebo behandelt wurden. Allerdings war die statistische Aussagekraft des Tests dieser Studie zur Feststellung von Unterschieden zwischen den Behandlungsgruppen gering. Die Metaanalyse dieser und der weiter oben beschriebenen Studie ergab eine weniger deutliche Auswirkung auf die Überlebenszeit für Riluzol im Vergleich zu Placebo, wenn auch die Unterschiede statistisch signifikant blieben.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

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

Resorption

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

Sehr fettreiche Mahlzeiten verzögern die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Resorption von Riluzol und führten zu einer verringerten Bioverfügbarkeit (Senkung von C_{max} um 44 %, AUC um 17 %).

In einer Bioäquivalenz-Studie glich die Gesamtexposition nach Riluzol 50 mg Tabletten der von Riluzol 5 mg/ml oraler Suspension. (Verhältnis: 106,84 %; 90 % CI: 96,98–117,71 %). Riluzol wird nach Verabreichung der oralen Suspension (T_{max} ca. 30 Minuten) schneller und mit einer ca. 20 % höheren C_{max} resorbiert als nach Verabreichung von Riluzol-Tabletten (Verhältnis: 122,32 %; 90 % CI: 103,28–144,88 %). (siehe Abschnitt 4.8).

Verteilung

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

Biotransformation

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

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

Elimination

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

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

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion:

Zwischen Patienten mit mäßiger oder schwerer chronischer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance zwischen 10 und 50 ml × min⁻¹) und gesunden Freiwilligen gibt es keinen signifikanten Unterschied in den pharmako-

kinetischen Parametern nach Einmalgabe von 50 mg Riluzol.

Ältere Patienten:

In älteren Patienten (> 70 Jahre) werden die pharmakokinetischen Parameter von Riluzol durch Mehrfachgabe (Behandlung mit 50 mg Riluzol 2-mal täglich über 4,5 Tage) nicht beeinflusst.

Eingeschränkte Leberfunktion:

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

Ethnische Gruppen:

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

Geschlecht:

Eine Bioäquivalenz-Studie wurde zwischen Teglutik (orale Suspension) und Rilutek (Tabletten) durchgeführt. Die Ergebnisse zeigten Bioäquivalenz zwischen beiden Rezepturen bei weiblichen Probanden, während eine höhere Exposition hinsichtlich C_{max} und AUC von Riluzol bei männlichen Probanden beobachtet wurde.

Es werden keine relevanten klinischen Auswirkungen erwartet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Standardtests zur Genotoxizität, die mit Riluzol durchgeführt wurden, verliefen negativ.

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

Senkungen in den Parametern der Erythrozyten und/oder Veränderungen in den Leberparametern wurden gelegentlich in subakuten oder chronischen Toxizitätsstudien mit Ratten und Affen bemerkt. Bei Hunden wurde hämolytische Anämie beobachtet.

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

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

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

Bei Ratten wurde ¹⁴C-Riluzol in der Muttermilch nachgewiesen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sorbitol, flüssig (E420)
Aluminium-Magnesium-Silikat
Xanthangummi (E415)
Saccharin-Natrium (E954)
Simethicon-Emulsion 30 %
Natriumlaurylsulfat
Macrogolstearylether
Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre
Nach dem ersten Öffnen: 15 Tage ohne besondere Lagerungsbedingungen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasflaschen mit LDPE-Spritzenadapter und weiß-weißem kindersicherem Schraubverschluss (HDPE).

Packungsgröße von 250 ml Teglutik 5 mg/ml Suspension zum Einnehmen.

Packungsgröße von 300 ml Teglutik 5 mg/ml Suspension zum Einnehmen.

Packungsgröße von 500 ml, bestehend aus zwei 250 ml Flaschen Teglutik 5 mg/ml Suspension zum Einnehmen.

Jede Flasche wird mit einer skalierten Dosierungsspritze aus Kunststoff geliefert. Die Dosierungsspritze ist in Milliliterschritten bis zu 10 ml markiert.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Teglutik orale Suspension kann oral verabreicht werden und ist alternativ auch zur Ver-

abreichung über enterale Ernährungssonden geeignet.

Hinweise für die orale Einnahme:

Die Suspension muss durch Drehen der Flasche um 180° sanft für mindestens 30 Sekunden geschüttelt werden. Die Homogenität der Lösung sollte visuell überprüft werden.

Die Flasche öffnen, die Dosierungsspritze am Adapter an der Flasche anbringen, die Flasche umdrehen und bei umgedrehter Flasche die laut empfohlener Dosierung gewünschte Menge langsam aufziehen (d. h. 10 ml entsprechen 50 mg Riluzol).

Nach der Verabreichung der Suspension die Spritze mit Leitungswasser reinigen.

Hinweise für die Gabe über enterale Ernährungssonden:

Teglutik orale Suspension ist geeignet für die enterale Ernährung über eine Sonde.

Die Kompatibilität wurde mit Sonden aus Silikon oder Polyurethan mit Durchmessern von 14 Ch bis 20 Ch getestet.

Hinweise für die Gabe über enterale Ernährungssonden:

Stellen Sie vor Verabreichung sicher, dass die enterale Ernährungssonde nicht verstopft ist.

1. Spülen Sie die enterale Sonde mit 30 ml Wasser aus.
2. Verabreichen Sie die benötigte Dosis Teglutik orale Suspension mit einer skalierten Dosierungsspritze.
3. Spülen Sie die enterale Sonde mit 30 ml Wasser aus.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ITALFARMACO S.A.
C/San Rafael, 3,
Pol. Ind. Alcobendas,
Alcobendas, 28108 Madrid
Spanien

Mitvertreiber:
ITF Pharma GmbH
Prinzregentenplatz 14
81675 München
Deutschland
E-Mail: info@itfpharma.de
www.itf-pharma.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

94702.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
24. September 2015
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
20. September 2018

10. STAND DER INFORMATION

02.2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt