

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TEGLUTİK 5mg/mL oral süspansiyon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

1 mL Oral süspansiyon 5 mg riluzol içerir.

Yardımcı madde(ler):

1 mL Oral süspansiyon 571,43 mg sıvı sorbitole (%70 w/w) eşdeğer 400 mg sorbitol E420 içerir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral süspansiyon

Elle çalkalandıktan sonra opak homojen açık kahverengi süspansiyon.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

TEGLUTİK amiyotrofik lateral skleroz (ALS) hastalarında yaşamı uzatmak ya da mekanik ventilasyon gerekli olana dek geçen zamanı uzatmak amacıyla kullanılır.

Klinik çalışmalar, riluzolun ALS hastalarında yaşam süresini (survival) uzattığını göstermiştir. (Bkz. Bölüm 5.1). Bu süreç, yaşamakta olan hastaların entübe edilip mekanik solunuma bağlanmadan ve trakeotomi yapılmadan geçirdikleri dönemdir.

TEGLUTİK'in motor fonksiyonlar, akciğer fonksiyonları, fasikülasyonlar, kas gücü ya da motor semptomlar üzerinde terapötik yarar sağladığına dair bir kanıt yoktur. TEGLUTİK'in ALS'nin ileri evrelerinde etkili olduğu bildirilmemiştir.

TEGLUTİK'in etkinliği ve güvenliliği sadece ALS hastalarında araştırılmıştır. Bu nedenle TEGLUTİK motor nöron hastalıklarının başka formlarında kullanılmamalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji

Yetişkinlerde ya da yaşlılardaki önerilen günlük doz 100 mg'dır (her 12 saatte bir 50 mg). Daha yüksek günlük dozlarda yararlı etkide anlamlı artış beklenmez.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Günde iki kez 10 mL süspansiyon kullanımı önerilmektedir (10 mL=50 mg Riluzol)

Uygulama şekli

TEGLUTİK, oral yolla kullanım içindir ve alternatif olarak enteral beslenme tüpü yoluyla uygulama için de uygundur.

Sıvılarla seyreltilmesi gerekmez.

Süspansiyon dereceli doz şiringası ile uygulanır.

Oral uygulama için kullanım talimatı

Süspansiyon şişesi 180 derece çevrilmeli ve en az 30 saniye boyunca elle nazikçe çalkalanmalıdır. Süspansiyonun homojen görünümde olması gerekir.

Şişeyi açın, doz şiringasını şişedeki şiringa-adaptörüne bağlayın, şişeyi ters çevirin ve şişeyi ters pozisyonda tutarken, önerilen doza karşılık gelen süspansiyon hacmini yavaşça çekin (10 mL, 50 mg Riluzol'e karşılık gelir).

Süspansiyon uygulandıktan sonra şiringayı çeşme suyuyla iyice yıkayın.

Enteral beslenme tüpü ile uygulama için kullanım talimatı

TEGLUTİK enteral beslenme tüpleri ile kullanıma uygundur.

Uyumluluk, 14 Fr ila 20 Fr arası çaplara sahip silikon veya poliüretan tüplerle test edilmiştir.

Aşağıdaki talimatı izlemeniz önerilir:

Uygulamadan önce enteral beslenme tüpünün tıkalı olmadığından emin olun.

1. Enteral tüpe 30 ml su verin.
2. Dereceli bir doz şiringası ile gerekli TEGLUTİK dozunu uygulayın.
3. Enteral tüpe 30 ml su verin.

TEGLUTİK tedavisi yalnızca motor nöron hastalıklarının tedavisinde deneyimli uzman hekimler tarafından başlatılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek yetmezliği:**

Bu popülasyonda tekrarlanan doz çalışması yapılmamış olduğu için, böbrek yetmezliği olan hastalarda TEGLUTİK kullanılması önerilmez.

Karaciğer yetmezliği

(Bkz. Bölüm 4.3, Bölüm 4.4, Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

Riluzolün çocuklarda ve adolesanlardaki nörodejeneratif hastalıklarda etkililik ve güvenliliği bilinmediğinden TEGLUTİK'in çocuklarda kullanımı önerilmez.

Geriatrik popülasyon:

Farmakokinetik verilere dayanarak TEGLUTİK'in bu popülasyonlarda kullanımına ilişkin özel bir talimat yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye ya da bölüm 6.1'de listelenmiş olan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Karaciğer hastalığı olan ya da başlangıçta transaminaz değerleri üst normal sınırın üç katından fazla olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Gebe ya da emziren kadınlarda kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Karaciğer yetmezliği:

Riluzol karaciğer fonksiyonları normal olmayan veya serum transaminaz değerleri (ALT/SGPT; AST/SGOT üst normal sınırın 3 katına kadar), bilirubin ve/veya gamaglutamiltransferaz (GGT) düzeyleri hafifçe artmış hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Başlangıçta bazı karaciğer fonksiyon testlerinin değerlerinin yüksek olması (özellikle bilirubin artışı) riluzolun kullanılmamasını gerektirir (Bkz. Bölüm 4.8)

Hepatit riskinden dolayı ALT de dahil, serum transaminazları, riluzol tedavisi öncesinde ve tedavi sırasında ölçülmelidir. ALT tedavinin ilk 3 ayında her ay, tedavinin ilk yılının geri kalanında 3 ayda bir ve bundan sonra da periyodik olarak ölçülmelidir. ALT düzeyleri artmış olan hastalarda ölçüm daha sık yapılmalıdır. ALT düzeyi üst normal sınırın 5 katına çıktığı takdirde riluzol kesilmelidir.

ALT düzeyi üst normal sınırın 5 katına çıkmış olan hastalarda doz azaltılmasıyla ya da yeniden ilaç uygulamasıyla ilgili tecrübe yoktur. Riluzolun bu durumdaki hastalarda yeniden uygulanması önerilmez.

Nötropeni:

Hastalar ateşli bir hastalık geçirdikleri takdirde doktorlarına bildirmeleri konusunda uyarılmalıdır. Ateşli bir hastalığın rapor edilmesi doktoru harekete geçirmeli ve lökosit sayımı yapılmalıdır, nötropeni tespit edilirse riluzol kesilmelidir. (Bkz. Bölüm 4.8).

İnterstisyel akciğer hastalığı:

Riluzol ile tedavi sırasında, bazıları şiddetli olan, interstisyel akciğer hastalığı vakaları rapor edilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Eğer kuru öksürük ve/veya dispne gibi solunum semptomları gelişirse, göğüs radyografisi çekilmelidir ve interstisyel akciğer hastalığı bulguları belirgin ise (ör.: bilateral difüz akciğer opasitesi) riluzol tedavisi hemen durdurulmalıdır. Bildirilen vakaların çoğunluğunda, semptomlar ilacın kesilmesinden ve semptomatik tedavinin ardından ortadan kaldırılmıştır.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda tekrarlanan dozlarda çalışma yapılmamıştır (bkz. bölüm 4.2).

Bu ilaç 10 ml oral süspansiyon içinde 4000 mg sorbitol (E420) içerir.

Sorbitol içeren ve diyetle alınan sorbitol içeren ürünlerin birlikte uygulanmasının ilave etkisi dikkate alınmalıdır.

Oral kullanıma yönelik tıbbi ürünlerdeki sorbitol içeriği, eşzamanlı olarak uygulanan diğer oral kullanıma yönelik tıbbi ürünlerin biyoyararlanımını etkileyebilir.

Bu ilaç her 10 ml oral süspansiyonda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum içerir, yani esasında "sodyum içermez".

Nadir kalıtsal fruktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Riluzolün diğer tıbbi ürünlerle etkileşimini değerlendiren hiçbir klinik çalışma yapılmamıştır.

İnsan karaciğer mikrozom preparatlarının kullanıldığı *in vitro* çalışmalar CYP 1A2'nin, riluzolün birincil oksidatif metabolizmasında rol oynayan ana izoenzim olduğunu göstermiştir.

CYP 1A2 inhibitörleri (kafein, diklofenak, diazepam, nisergolin, klomipramin, imipramin, fluvoksamin, fenasetin, teofilin, amitriptilin ve kinolonlar) potansiyel olarak riluzol eliminasyonunu azaltabilirken, CYP 1A2 tetikleyicileri (sigara dumanı, kömürde ızgara yapılmış yiyecekler, rifampisin, omeprazol) riluzolün eliminasyonunu arttırabilirler.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Riluzolün çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar/doğum kontrolü ile birlikte kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir.

İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebelik dönemi:

TEGLUTİK gebelikte kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 5.3)

Gebe kadınlarda riluzol tedavisi ile ilgili klinik veriler yetersizdir.

Laktasyon dönemi:

TEGLUTİK emziren kadınlarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 5.3)

Riluzolün insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir.

Üreme yeteneği/ Fertilitite:

Sıçanlardaki fertilitite çalışmaları 15mg/kg/gün dozda (terapötik dozdan daha yüksektir) reprodüktif performans ve fertilitede, muhtemelen sedasyon ve letarjiye bağlı hafif bir azalma olduğunu göstermiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Hastalar, sersemlik ve baş dönmesi olabileceği konusunda uyarılmalı ve kendilerinde bu gibi belirtiler oluşursa, araç ve makine kullanmamaları tavsiye edilmelidir.

Araç ve makine kullanma yeteneğine etkilerini inceleyen herhangi bir araştırma yapılmamıştır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlik profilinin özeti

Riluzol ile tedavi edilen ALS hastaları üzerinde yapılan faz III klinik araştırmalarda en yaygın bildirilen advers reaksiyonlar güçsüzlük, bulantı ve karaciğer fonksiyon testlerinde anormal sonuçlar görülmektedir.

Advers reaksiyonların tablolaştırılmış özeti

Görölme sıklığına göre aşağıdaki başlıklara uygun olarak sıralanan istenmeyen etkiler aşağıda belirtilmektedir:

(ok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $<1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ila $<1/100$), seyrek ($\geq 10,000$ ila $<1/1,000$) ok seyrek ($<1/10,000$) ve bilinmiyor (mevcut verilere göre tahmin edilememektedir).

	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Bilinmiyor
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	-	-	Anemi	şiddetli nötropeni (Bkz. Bölüm 4.4)
Bağışıklık sistemi hastalıkları	-	-	Anafilaktik reaksiyon, anjioödem	-
Sinir sistemi hastalıkları	-	Baş ağrısı, baş dönmesi, oral parestezi ve somnolans	-	-
Kardiyak hastalıklar	-	Taşıkardi	-	-
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	-	-	İnterstisyel akciğer hastalığı (Bkz. Bölüm 4.4)	-
Gastrointestinal hastalıklar	Mide bulantısı	Diyare, abdominal ağrı, kusma	Pankreatit	-
Hepato-biliyer hastalıklar	Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik	-	-	Hepatit
Deri ve deri altı				Döküntü

doku hastalıkları				
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Güçsüzlük	Ağrı	-	-

Seçilen advers reaksiyonların tanımı

Hepato-biliyer hastalıklar

Genellikle riluzol tedavisine başlanmasından itibaren 3 ay içinde alanin aminotransferaz artışı gelişmiştir; genellikle geçici olduğu ve düzeylerin tedavi sürerken 2 ilâ 6 ay sonra üst normal sınırının iki katından daha aşağıya indiği görülmüştür. Bu artışlar sarılık ile ilişkilendirilebilir. Klinik araştırmalarda ALT düzeyindeki artışın üst normal sınırının 5 katından fazla olduğu hastalarda (n=20) tedavi sonlandırılmıştır ve olguların büyük bir kısmında 2-4 ay içinde düzeyi üst normal sınırının katından daha düşük düzeye inmiştir. (Bkz. Bölüm 4.4).

Araştırma verileri, Asyalı (sarı ırk) hastaların karaciğer fonksiyon testi anormalliklerine daha hassas olduklarını göstermektedir. (Asyalı hastalarda %3,2 [194/5995], beyaz ırka mensup hastalarda %1,8 [100/5641])

Riluzol oral süspansiyon

Riluzol oral süspansiyon ve riluzol tabletin total maruziyet açısından biyoeşdeğer oldukları, buna karşın riluzol oral süspansiyonun ortalama C_{max} (yutulduktan sonra riluzolün maksimum ulaşılan kan konsantrasyonu) değerinin riluzol tabletlerin ortalama C_{max} değerinden yaklaşık %20 daha yüksek olduğu görülmüştür (Bkz. Bölüm 5.2).

Oral süspansiyon ile advers olay riski biraz daha fazla olabilir (örn. baş dönmesi, diyare, asteni ve ALT artışı).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

İzole vakalarda nörolojik ve psikiyatrik semptomlar, stupor ile beraber akut toksik ensefelopati, koma ve methemoglobinemi gözlenmiştir.

Doz aşımı durumunda semptomatik ve destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer sinir sistemi ilaçları
ATC kodu: N07XX02.

Etki mekanizması: ALS'nin patogenezi tam olarak anlaşılmamış olmakla beraber, glutamatın (santral sinir sisteminde primer eksitator nörotransmitter) bu hastalıktaki hücre ölümünden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Riluzolun etkisini glutamat proseslerini inhibe etmek suretiyle oluşturduğu düşünülmektedir. Kesin etki mekanizması bilinmemektedir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Bir çalışmada 155 hasta randomize olarak günde 100 mg (50 mg günde 2 kez) riluzol veya plasebo aldılar ve 12 ila 21 ay süreyle izlendiler. Bölüm 4.1'de tanımlandığı şekliyle survival, riluzol alan hastalarda plasebo grubuna kıyasla önemli oranda uzadığı görüldü. Medyan survival süresi riluzol grubunda 17,7 ay, plasebo grubunda 14,9 aydı.

Doz tespit çalışmasında ALS hastası 959 kişi dört tedavi grubundan birine alındı: riluzol 50, 100, 200 mg/gün veya plasebo alan hastalar 18 ay süreyle takip edildiler. 100 mg/gün riluzol tedavisi alan hastalarda survival plasebo tedavisi alan hastalara kıyasla çok daha uzundu. 50 mg/gün riluzol tedavisi plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı sonuç vermezken, 200 mg/gün riluzolun etkisi 100 mg/gün ile benzerdi. Medyan survival süresi riluzol 100 mg/gün ve plasebo gruplarında sırasıyla 16,5 ve 13,5 aya yaklaştı.

Hastalığın geç evrelerinde riluzolun etkililik ve güvenliliğini değerlendirmek amacıyla yapılan bir paralel grup çalışmada riluzol grubunda survival süresi ve motor fonksiyonlar plasebo grubundan farklı bulunmadı. Bu çalışmada hastaların çoğunluğunun vital kapasitesi % 60'tan azdı.

Japon hastalarda riluzolun etkililik ve güvenliliğini değerlendirmek amacıyla yapılan, çift-kör, plasebo kontrollü çalışmada, 204 hasta günde 100 mg (50 mg günde 2 kez) riluzol veya plasebo aldılar ve 18 ay süreyle takip edildiler. Bu çalışmada etkililik, yalnız başına yürüyememe, üst ekstremitte fonksiyon kaybı, trakeostomi, suni solunum gereksinimi, gastrik sondayla beslenme ve ölüm üzerine etkisi olarak değerlendirildi. Riluzol tedavisi alan hastalarda trakeostomi olmaksızın survival oranı, plasebo grubundan önemli farklılık göstermedi. Ancak bu çalışmanın tedavi grupları arasındaki farklılıkları tespit etme gücü düşüktü. Bu çalışma ve yukarıda anlatılan diğer çalışmaların da dahil olduğu meta analiz sonuçlarına göre, plaseboya kıyasla riluzol, sağkalım üzerinde daha az çarpıcı bir etki gösterdi, ancak farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı kaldı.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Riluzolun farmakokinetiği sağlıklı erkek gönüllülerde oral yoldan 25 ila 300 mg tek doz ve günde iki kere 25 ila 100 mg multipl doz uygulaması yoluyla araştırılmıştır. Plazma seviyesi dozla birlikte lineer olarak artar ve farmakokinetiği doza bağımlı değildir. Multipl doz uygulaması ile (10 gün süreyle günde iki kere 50 mg riluzol) değişmeden kalan riluzolun, plazmada birikimi 2 katına çıkmış ve 5 günden kısa sürede kararlı duruma ulaşmıştır.

Emilim

Riluzol oral uygulama sonrası hızla emilir, maksimum plazma konsantrasyonuna 60 – 90 dakika içinde ulaşır ($C_{max} = 173 \pm 72$ (ss) ng/mL). Uygulanan dozun yaklaşık %90'ı emilir, mutlak biyoyararlanımı $\%60 \pm 18$ 'dir.

Riluzol çok yağlı yiyeceklerle birlikte verilirse emilimin hızı ve oranı azalır. (Cmax 'taki azalma %44, EAA'da azalma %17)

Bir biyo-eşdeğerlik çalışmasında 50 mg tablet ve 5 mg/mL oral süspansiyon formundaki riluzol için total maruziyet eşdeğer bulunmuştur (oran: %106,84; %90 CI: %96,98-117,71).

Oral süspansiyon olarak uygulandıktan sonra riluzol daha hızlı emilmektedir (Tmax yaklaşık 30 dakika) ve Cmax değeri riluzol tablete göre yaklaşık %20 artmaktadır (oran: %122,32; %90 CI: %103,28-144,88). (bkz. bölüm 4.8).

Dağılım

Riluzol vücutta geniş bir alana dağılır ve kan beyin bariyerini geçtiği gösterilmiştir. Riluzolun dağılım hacmi yaklaşık 245 ± 69 L'dir (3.4 L/kg). Riluzolun proteinlere bağlanma oranı %97'dir, özellikle serum albümine ve lipoproteinlere bağlanır.

Biyotransformasyon

Değişmeden kalan riluzol plazmadaki ana bileşendir ve sitokrom P450 tarafından ve ardından glukuronidasyon yoluyla yoğun şekilde metabolize olur. İnsan karaciğer preparatlarının kullanıldığı in vitro çalışmalar, sitokrom P450 1A2 'nin riluzol metabolizmasındaki ana izoenzim olduğunu ortaya koymuştur. İdrarda saptanan türevleri üç fenol türevi, bir üreido-türevi ve değişmeden kalan riluzoldur.

Riluzol, önce sitokrom P450 1A2 ile okside edilerek aktif major metaboliti olan N-hidroksiriluzole (RPR112512) dönüşür. Bu metabolit hızla O- ve N- glukuronotlarına çevrilir.

Eliminasyon

Eliminasyon yarı ömrü 9 ila 15 saattir. Riluzol öncelikle idrarla atılır. İdrarda atılımı, verilen dozun yaklaşık %90'ıdır. Glukuronatlar idrardaki metabolitlerinin yaklaşık %85'idir. Sadece %2 oranında riluzolun idrarda değişmeden atıldığı saptanmıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği: 50 mg oral tek doz riluzol uygulaması ile elde edilen farmakokinetik parametreler açısından, orta düzeyde ve ağır kronik böbrek yetmezliği olan hastalarla (kreatinin klirensi 10 - 50 mL/dakika) sağlıklı gönüllüler arasında önemli fark yoktur.

Karaciğer yetmezliği: Tek doz 50 mg uygulanan riluzol ile saptanan EAA, hafif kronik karaciğer yetmezliği hastalarında 1,7 kat, orta derecede kronik karaciğer yetmezliği olan hastalarda 3 kat artmıştır.

Yaşlılar: Riluzolun multipl doz uygulaması ile (4,5 gün süreyle günde iki kere 50 mg) elde edilen farmakokinetik parametreler yaşlılarda (>70 yaş) değişiklik göstermemiştir.

İrk: Riluzol ve metaboliti N-hidroksiriluzol'un sağlıklı 16 Japon ve beyaz ırktan 16 erişkin erkeklerde 8 gün süreyle günde iki kez tekrarlı oral uygulanmasını izleyen süreçte farmakokinetiğini değerlendirmek üzere bir klinik çalışma yapılmıştır. Japon gönüllülerden oluşan grupta riluzole maruz kalma seviyesi daha düşük (Cmaks 0.85 [%90 CI 0,68-1,08] ve EAAinf 0.88 [%90 CI 0,69-1,13]) ve metabolite maruz kalma seviyesi ise beyaz ırkla benzer bulunmuştur. Bu sonuçların klinik açıdan önemi bilinmemektedir.

Cinsiyet: TEGLOTİK® (oral süspansiyon) ve RILUTEK® (tablet) arasında bir biyoeşdeğerlik çalışması gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar kadınlarda iki biyofarmülasyonun biyoeşdeğer olduğunu, erkeklerde ise Cmax ve AUC değerleri açısından maruziyetin daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Ancak buna bağlı bir klinik etki beklenmemektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Riluzol hem sıçanlar hem de farelerde karsinojenite potansiyeli göstermemiştir.

Riluzol ile yapılan genotoksisite için standart testler negatiftir. Riluzolün majör aktif metaboliti üzerinde yapılan iki *in vitro* test pozitif sonuçlar vermiştir. Diğer yedi standart *in vitro* veya *in vivo* miktar tayinlerinde yapılan yoğun testler metabolitin genotoksik potansiyelini göstermemiştir. Bu verilere dayanarak ve riluzolün fare ve sıçandaki karsinogenezindeki negatif çalışmaları göz önünde bulundurularak, bu metabolitin genotoksik etkisinin insanlar ile ilişkili olmadığı kabul edilmiştir.

Sıçan ve maymunlarda subakut ve kronik toksisite çalışmalarında tutarsız şekilde kırmızı kan hücresi parametrelerinde ve/veya karaciğer parametrelerinde azalma kaydedilmiştir. Köpeklerde hemolitik anemi görülmüştür. Tek bir toksisite çalışmasında, tedavi edilen dişi sıçanların overlerinde kontrol grubuna kıyasla daha yüksek oranda corpora lutea azalması görülmüştür. Bu izole bulgu, başka bir türde veya başka bir çalışmada kaydedilmemiştir.

Tüm bu bulgular, insandaki normal dozun (100 mg /gün) 2 ila 10 katı dozlarda görülmüştür.

Gebe sıçanda, 14C riluzolün plasentadan fetusa transferi saptanmıştır. Sıçanlarda, riluzol gebelik oranını ve implantasyon sayısını azaltmıştır, bu sonuçlar sıçanların klinik tedavi verilen insanların sistemik olarak maruz kaldıkları düzeyin en az iki katı seviyesinde doza maruz kaldıklarında görülmüştür. Hayvan üreme çalışmalarında malformasyon görülmemiştir.

Emziren sıçanlarda, sütte 14C riluzol saptanmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sıvı Sorbitol (E420)
Aluminyum magnezyum silikat
Ksantan sakızı (E415)
Sakkarin sodyum (E954)
Simetikon emülsiyonu, %30
Sodyum laurilsülfat
Makrogol setostearil eter
Saf su

6.2. Geçimsizlikler

Geçimsizlik çalışması gerçekleştirilmemiş olduğundan, bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

36 ay.

Açıldıktan sonra 15 gün içerisinde kullanılmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

Ürün ilk kez açıldıktan sonraki saklama koşulları için bkz. bölüm 6.3.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Süspansiyon LDPE şırınga-adaptör sistemi içeren amber renkli cam şişelerde kullanıma sunulmaktadır. Şişe beyaz-beyaz renkli, HDPE çocuk kilitli, vidalı kapak ile kapatılmaktadır.

Her şişede 300 mL 5 mg/mL Riluzol Oral Süspansiyon bulunmaktadır ve derecelendirilmiş bir oral doz şırıngası kutunun içinde yer almaktadır.

Şırınga gövdesi 1-mL'lik derecelerle 10 mL'ye kadar derecelendirilmiştir.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

ITF İlaç Sanayi ve Ticaret Ltd. Şti.
Merkez Mah. Bağlar Cad.
D Blok No:14D İç Kapı No:13
Kağıthane-İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2017/352

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi:24.05.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ