

1. LEGEMIDLETS NAVN

Teglutik 5 mg/ml mikstur, suspensjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml mikstur, suspensjon inneholder 5 mg riluzol.

Hjelpestoff med kjent effekt: 1 ml mikstur, suspensjon inneholder 400 mg sorbitol E420 (tilsvarende 571,43 mg flytende sorbitol (70 % v/v).

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Mikstur, suspensjon

Lys brun, ugjennomsiktig homogen suspensjon etter manuell risting.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Teglutik er indisert for å forlenge livet eller tiden til assistert ventilasjon hos pasienter med amyotrofisk lateralsklerose (ALS).

Kliniske studier har vist at riluzol forlenger overlevelsen hos pasienter med ALS (se pkt. 5.1). Overlevelse var definert som pasienter som var i live, ikke intubert for assistert ventilasjon og uten trakeostomi.

Det er ingen holdepunkter for at Teglutik har effekt på motoriske funksjoner, lungefunksjon, fascikulasjoner, muskelstyrke og motoriske symptomer. Teglutik har ikke vist effekt ved langt fremskredet ALS.

Effekt og sikkerhet av Teglutik er kun studert hos pasienter med ALS. Teglutik skal derfor ikke brukes av pasienter med andre typer motornevro sykdommer.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Teglutik bør kun igangsettes av spesialist med erfaring i behandling av motornevro sykdom.

Dosering

Anbefalt dose til voksne og eldre er 100 mg (50 mg hver 12. time). Ingen signifikant økt effekt kan forventes ved høyere døgndoser.

Det anbefales å ta 10 ml mikstur to ganger daglig (dvs. 10 ml tilsvarer 50 mg Riluzol).

Spesielle pasientgrupper

Pediatrisk populasjon:

Teglutik anbefales ikke brukt i den pediatriske populasjonen på grunn av mangel på data om sikkerhet og effekt av riluzol ved nevrodegenerative sykdommer hos barn og unge.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon:

Teglutik anbefales ikke til pasienter med nedsatt nyrefunksjon, da studier av gjentatt dosering ikke er utført i denne pasientpopulasjonen (se pkt. 4.4).

Eldre personer:

Ut i fra farmakokinetiske data er det ikke behov for spesielle forholdsregler i denne pasientgruppen.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon:

Se pkt. 4.3, pkt. 4.4 og pkt. 5.2

Administrasjonsmåte

Miksturen kan gis via oral administrasjon og alternativt er den også egnet for administrering via enteral sonde.

Fortynning med væske er ikke nødvendig.

Miksturen administreres ved hjelp av en gradert doseringssprøyte.

For instruksjoner om håndtering av produktet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor et eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Lever sykdom eller transaminaseverdier høyere enn 3 ganger øvre referanseverdi før start av behandling.

Gravide og ammende pasienter.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Nedsatt leverfunksjon

Riluzol bør foreskrives med forsiktighet til pasienter med patologiske leverfunksjonsprøver i anamnesen og hos pasienter med lett forhøyede serumtransaminaser (ASAT, ALAT opp til 3 ganger øvre referansegrense), bilirubin og/eller gammaglutamyltransferase (γ -GT) nivåer. Dersom forhøyede leververdier (spesielt forhøyet bilirubin) foreligger før behandling, bør behandling med riluzol ikke igangsettes (se pkt. 4.8).

På grunn av risikoen for hepatitt, bør serumtransaminaser, inklusive ALAT, måles før og under behandling med riluzol. ALAT bør bestemmes hver måned de første 3 måneder av behandlingen, deretter hver tredje måned det første behandlingsåret og senere periodisk. Ved ALAT-stigning skal målinger gjøres oftere.

Riluzol bør seponeres ved ALAT-stigning til 5 ganger øvre referanseverdi eller mer. Det finnes ingen erfaring med dosereduksjon eller gjeninnsetting av riluzol hos pasienter med ALAT-stigning til 5 ganger øvre referanseverdi. Gjeninnsetting av riluzol hos disse pasientene kan derfor ikke anbefales.

Nøytropeni

Pasientene bør oppfordres til å melde enhver febril tilstand til behandlende lege. Ved rapport om febril tilstand bør lege kontrollere antall hvite blodlegemer og ved nøytropeni bør riluzol seponeres (se pkt. 4.8).

Interstitiell lungesykdom

Det er rapportert tilfeller av interstitiell lungesykdom hos pasienter behandlet med riluzol, noen av dem var alvorlige (se pkt. 4.8). Hvis respiratoriske symptomer oppstår, for eksempel tørrhoste og/eller dyspné, bør røntgen av thorax utføres. I tilfeller hvor det er funn som indikerer interstitiell lungesykdom (for eksempel bilaterale diffuse lungefortetninger) bør riluzol seponeres umiddelbart. For hoveddelen av de rapporterte tilfellene gikk symptomene tilbake etter seponering og symptomatisk behandling.

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke utført studier av gjentatt dosering hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Dette legemidlet inneholder 4000 mg sorbitol (E420) i 10 ml mikstur, suspensjon. Tilleggseffekt av samtidig administrerte legemidler som inneholder sorbitol og inntak av sorbitol gjennom dietten skal tas i betraktning. Innholdet av sorbitol i legemidler til oral bruk kan påvirke biotilgjengeligheten av andre legemidler til oral bruk som administreres samtidig. Pasienter med medfødt fruktoseintoleranse bør ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 10 ml mikstur, suspensjon, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen kliniske studier er utført for å undersøke riluzols interaksjon med andre legemidler.

In vitro-studier med humane mikrosomale leverpreparater antyder at CYP 1A2 er hovedisoenzymet som er involvert i den initiale oksidative metabolismen av riluzol. Hemmere av CYP 1A2 (f.eks. koffein, diklofenak, diazepam, nicergolin, klomipramin, imipramin, fluvoksamin, fenacetin, teofyllin, amitriptylin og kinoloner) kan potensielt redusere eliminasjonshastigheten av riluzol, mens induktorer av CYP 1A2 (f.eks. sigarettøyk, mat grillet over trekull, rifampicin og omeprazol) kan øke eliminasjonshastigheten av riluzol.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Teglutik er kontraindisert ved graviditet (se pkt. 4.3 og 5.3). Klinisk erfaring med riluzol hos gravide kvinner mangler.

Amming

Teglutik er kontraindisert (se pkt. 4.3) ved amming (se pkt. 5.3). Det er ikke kjent hvorvidt riluzol går over i morsmelk.

Fertilitet

Fertilitetsstudier i rotter viste svakt nedsatt reproduktiv evne og fertilitet ved doser på 15 mg/kg/dag (dette er høyere enn den terapeutiske dosen), sannsynligvis på grunn av sedasjon og apati.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Pasienter bør gjøres oppmerksom på risiko for svimmelhet eller vertigo, og bør frarådes å kjøre bil eller betjene maskiner dersom slike symptomer opptrer.

Det er ikke utført studier om påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

I kliniske fase III studier, hvor pasienter med ALS ble behandlet med riluzol, var de vanligst rapporterte bivirkningene asteni, kvalme og unormale leverfunksjonsverdier.

Bivirkningstabell

Bivirkningene listet opp nedenfor er ordnet etter følgende frekvens: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), svært sjeldne ($< 1/10.000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
--	---------------	---------	----------------	------------

Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Anemi	Alvorlig nøyttropeni (se pkt. 4.4)
Forstyrrelser i immunsystemet			Anafylaktoid reaksjon, angioødem	
Nevrologiske sykdommer		Hodepine, svimmelhet, oral parestesi, somnolens		
Hjertesykdommer		Takykardi		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			Interstitiell lungesykdom (se pkt. 4.4)	
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme	Diaré, magesmerte, oppkast	Pankreatitt	
Hud- og underhudssykdommer				Utslett
Sykdommer i lever og galleveier	Unormale leverfunksjonsverdier			Hepatitt
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni	Smerte		

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Sykdommer i lever og galleveier

Økt alaninaminotransferase blir vanligvis synlig innen 3 måneder etter behandlingsstart med riluzol; de var vanligvis forbigående og nivåene sank til under 2 ganger øvre referanseverdi etter 2 til 6 måneder mens behandlingen pågikk. Disse økte verdiene kan assosieres med gulsott. Hos pasienter (n=20) i kliniske studier med økt ALAT på mer enn 5 ganger øvre referanseverdi ble behandlingen seponert og nivåene gikk tilbake til mindre enn 2 ganger øvre referanseverdi innen 2 til 4 måneder i de fleste tilfeller (se pkt. 4.4).

Data fra studier indikerer at asiatiske pasienter kan være mer utsatt for unormale leverfunksjonsverdier – 3,2 % (194/5995) av asiatiske pasienter og 1,8 % (100/5641) av kaukasiske pasienter.

Riluzol mikstur, suspensjon

Total eksponering av riluzol mikstur, suspensjon og riluzoltabletter var bioekvivalent, mens gjennomsnittlig C_{max} (maksimal oppnådd riluzolkonsentrasjon i blodet etter inntak), for mikstur, suspensjon var omtrent 20 % høyere enn gjennomsnittlig C_{max} for riluzoltabletter (se pkt. 5.2).

Det kan være en litt høyere risiko for bivirkninger (f.eks. svimmelhet, diaré, asteni og økt ALT) med mikstur, suspensjon.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: [Error! Hyperlink reference not valid.](#)

4.9 Overdosering

Nevrologiske og psykiatriske symptomer, akutt toksisk encefalopati med stupor, koma og methemoglobinemi er blitt rapportert i enkelttilfeller.

Ved tilfeller av overdosering skal symptomlindrende og understøttende behandling gis.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre midler med virkning på nervesystemet, ATC-kode: N07X X02.

Virkningsmekanisme

Til tross for at patogenesen ved ALS ikke er fullstendig kjent, er det foreslått at glutamat (den primære eksitatoriske neurotransmitter i sentralnervesystemet) spiller en rolle for celledød forbundet med sykdommen.

Riluzol antas å virke ved å hemme prosesser hvor glutamat er involvert. Virkningsmekanismen er uklar.

Klinisk effekt og sikkerhet

I en studie ble 155 pasienter randomisert til å motta riluzol 100 mg/dag (50 mg to ganger daglig) eller placebo, og fulgt i 12-21 måneder. Overlevelse som definert i pkt. 4.1, andre avsnitt, var signifikant forlenget hos pasienter som fikk riluzol sammenlignet med de som fikk placebo. Median overlevelsestid var 17,7 måneder versus 14,9 måneder for henholdsvis riluzol og placebo.

I en dose-respons studie ble 959 pasienter med ALS randomisert til en av fire behandlingsgrupper med henholdsvis riluzol 50, 100, 200 mg/dag eller placebo, og ble fulgt i 18 måneder. Overlevelsen var signifikant høyere hos pasienter behandlet med riluzol 100 mg/dag sammenlignet med de som fikk placebo. Effekten av riluzol 50 mg/dag var ikke statistisk signifikant sammenlignet med placebo, og effekten av 200 mg/dag var i hovedsak sammenlignbar med 100 mg/dag. Median overlevelsestid var 16,5 måneder versus 13,5 måneder for henholdsvis riluzol 100 mg/dag og placebo.

En parallellgruppe studie med formål å undersøke effekt og sikkerhet av riluzol hos pasienter med langt fremskredet sykdom, var overlevelse og motorisk funksjon i riluzolgruppen ikke signifikant forskjellig fra placebo. Hoveddelen av pasientene hadde en vitalkapasitet < 60 %.

I en dobbelt-blind, placebokontrollert studie av effekt og sikkerhet av riluzol hos japanske pasienter, ble 204 pasienter randomisert til å motta 100 mg/dag (50 mg 2 ganger daglig) eller placebo, og ble fulgt i 18 måneder. I studien ble effekt målt på manglende evne til å gå uten hjelp, tap av funksjonsevne i øvre ekstremiteter, trakeostomi, behov for kunstig ventilasjon, sondeernæring samt død. Overlevelse uten trakeostomi hos pasienter i riluzolgruppen var ikke signifikant forskjellig fra placebo. Imidlertid var studiestyrken lav med hensyn til muligheten av å oppdage forskjeller mellom behandlingsgruppene. En meta-analyse hvor denne og de overnevnte studiene inngår viser en mindre markant effekt av riluzol på overlevelse sammenlignet med placebo, men forskjellene er fortsatt statistisk signifikante.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken av riluzol er undersøkt hos friske frivillige menn etter orale enkeltdoser på 25-300 mg og ved gjentatt oral dosering av 25-100 mg 2 ganger daglig.

Plasmanivåene øker lineært med dosen, og den farmakokinetiske profilen er ikke doseavhengig. Ved gjentatt dosering (10 dagers behandling med 50 mg riluzol 2 ganger daglig) akkumuleres uforandret riluzol til omtrent det dobbelte og steady-state plasmanivåer oppnås på mindre enn 5 dager.

Absorpsjon

Riluzol absorberes raskt etter oral administrering med maksimal plasmakonsentrasjon innen 60-90 minutter ($C_{\max}=173 \pm 72$ ng/ml). Ca. 90 % av dosen absorberes og absolutt biotilgjengelighet er 60 ± 18 %.

Hastigheten og graden av absorpsjon reduseres når riluzol gis samtidig med mat med høyt fettinnhold (reduksjon av $C_{\max}$ med 44 % og AUC med 17 %).

I en bioekvivalensstudie var den totale eksponeringen av riluzol 50 mg tabletter og riluzol 5 mg/ml mikstur, suspensjon lik. (Forhold: 106,84 %, 90 % KI: 96,98–117,71 %). Riluzol absorberes raskere etter administrering av mikstur, suspensjon ($T_{\max}$ ca. 30 minutter) med en $C_{\max}$ omtrent 20 % høyere enn etter administrering av riluzoltabletter (Forhold: 122,32 %; 90 % KI: 103,28–144,88 %) (se pkt. 4.8).

Distribusjon

Riluzol har en uttalt distribusjon i hele kroppen, og er vist å krysse blod-hjerne barrieren.

Distribusjonsvolumet av riluzol er 245 ± 69 l (3,4 l/kg). Ca. 97 % er proteinbundet, hovedsakelig til serumalbumin og lipoproteiner.

Biotransformasjon

Hovedkomponenten i plasma er uforandret riluzol som metaboliseres i høy grad av cytokrom P450 med påfølgende glukuronidering. *In vitro*-studier med humane leverpreparater viser at det hovedsakelig er isoenzymet cytokrom P450 1A2 som bidrar til metabolismen av riluzol.

Metabolittene som identifiseres i urin er tre fenolderivater, ett ureidoderivat samt uforandret riluzol.

Riluzol metaboliseres hovedsakelig først ved oksydering via cytokrom P450 1A2 til N-hydroxy-riluzol (RPR1 12512), som er den viktigste aktive metabolitten. Denne metabolitten blir så hurtig konjugert til O- og N-glukuronider.

Eliminasjon

Eliminasjonshalveringstiden varierer fra 9 til 15 timer. Riluzol elimineres hovedsakelig via urinen. Ca. 90 % av dosen utskilles i urin. Glukuronider utgjør mer enn 85 % av metabolittene som gjenfinnes i urin. Kun 2 % av riluzol-dosen gjenfinnes uforandret i urinen.

Spesielle pasientgrupper

Nedsatt nyrefunksjon:

Det er ingen signifikante forskjeller i farmakokinetiske parametre mellom pasienter med moderat eller alvorlig kronisk nyreinsuffisiens (kreatininclearance 10-50 ml/min) og friske frivillige etter en oral enkeltdose på 50 mg riluzol.

Eldre personer:

Farmakokinetiske parametre for riluzol etter gjentatt dosering (4,5 dager med 50 mg riluzol gitt 2 ganger daglig) er upåvirket hos eldre (> 70 år).

Nedsatt leverfunksjon:

AUC for riluzol etter oral enkeltdose 50 mg øker med en faktor på ca. 1,7 hos pasienter med mild kronisk leversvikt og med en faktor på ca. 3 hos pasienter med moderat kronisk leversvikt.

Rase

En klinisk studie utført for å evaluere farmakokinetikken til riluzol og dens metabolitt N-hydroksyriluzol etter gjentatt oral administrering 2 ganger daglig i 8 dager på 16 friske, voksne japanske og 16 kaukasiske menn, viste en lavere eksponering for riluzol i den japanske gruppen ($C_{\max}$ 0,85 [90 % CI 0,68-1,08] og AUC_{inf} 0,88 [90 % CI 0,69-1,13] og lignende eksponering for metabolitten. Den kliniske betydningen av disse resultatene er ikke kjent.

Kjønn:

Det er utført en bioekvivalensstudie mellom Teglutik (mikstur, suspensjon) og Rilutek (tabletter). Resultatene viste bioekvivalens mellom begge formuleringene hos kvinnelige forsøkspersoner, og en høyere eksponering når det gjelder $C_{\max}$ og AUC for riluzol ble observert hos mannlige forsøkspersoner.

Det forventes imidlertid ingen klinisk betydning.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Riluzol viste ikke noen karsinogene egenskaper i verken rotter eller mus.

Standard gentoksisitetstester utført med riluzol var negative. Testene med riluzols aktive hovedmetabolitt, ga positiv resultater i to *in vitro* tester. Omfattende testing i syv andre standard *in vitro* og *in vivo* tester viste ikke genotoksisk potensiale for metabolitten. På grunnlag av disse resultatene, og tatt i betraktning de negative karsinogenstudiene utført med riluzol i mus og rotte, vurderes den genotoksiske effekten av metabolitten ikke å være relevant for menneske.

Reduksjon i erytrocyttparametere og/eller endringer i leverparametere ble inkonsistent sett i subakutte og kroniske toksisitetstudier i rotte og ape. Hemolytisk anemi ble observert i hund. I en enkelt toksisitetstudie i hunnrotter ble det hyppigere observert fravær av corpus luteum i ovariene til hunnrottene i behandlet gruppe sammenlignet med kontrollgruppen. Dette enkeltstående funnet er ikke observert i noen andre studier eller species.

Alle disse funn ble sett ved doser som var 2-10 ganger høyere enn den humane dose på 100 mg/dag.

Hos drektige rotter er det funnet at ^{14}C - riluzol passerer placenta til fosteret. Hos rotter er det vist at riluzol minker drektighetsraten og antall implantasjoner ved eksponeringer som tilsvarte minst det dobbelte av den systemiske eksponeringen hos mennesker under klinisk behandling. Ingen misdannelser er sett i reproduksjonstoksiske dyrestudier.

Hos diegivende rotter ble ^{14}C -riluzol påvist i melk.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Flytende sorbitol (E420)
Aluminiummagnesiumsilikat
Xantangummi (E415)
Sakkarinnatrium (E954)
Simetikonemulsjon 30 %
Natriumlaurylsulfat
Makrogolcetostearyleter
Vann

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler *da det ikke er gjort studier på uforlikelighet*.

6.3 Holdbarhet

3 år

Etter første åpning: 15 dager, ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

For oppbevaringsbetingelser etter første åpning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Gul glassflaske utstyrt med en sprøyteadapter i LDPE, lukket med en hvit, barnesikker skrukork i HDPE.

Pakningsstørrelser på en eller to 250 ml flasker Teglutik 5 mg/ml mikstur, suspensjon.

Pakningsstørrelse på en 300 ml flaske Teglutik 5 mg/ml mikstur, suspensjon.
Flasken er pakket sammen med en gradert doseringssprøyte i plast. Doseringssprøyten er gradert i milliliter opp til 10 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Teglutik mikstur, suspensjon er egnet for oral administrering, og er alternativt også egnet for administrering via enteral sonde.

Instruksjoner for oral administrasjon

Mikstur, suspensjonen må ristes forsiktig manuelt i minst 30 sekunder ved å rotere flasken 180°, og det skal kontrolleres visuelt at den er homogen.
Åpne flasken, koble sprøyten til sprøyteadapteren. Snu og hold flasken opp ned og trekk langsomt opp miksturvolumet som tilsvarer den anbefalte dosen (dvs. 10 ml tilsvarer 50 mg Riluzol). Vask sprøyten med springvann etter at miksturen er administrert.

Instruksjoner for administrasjon via enteral sonde

Teglutik mikstur, suspensjon er egnet for administrering via enteral sonde.
Kompatibiliteten er testet med slanger i silikon eller polyuretan med diameter på 14 Fr til 20 Fr.

Det anbefales å følge instruksjonene nedenfor:

Påse at den enterale sonden er fri for blokkering før administrering.

1. Skyll den enterale sonden med 30 ml vann.
2. Administrer den forskrevne dosen med Teglutik mikstur, suspensjon med en gradert doseringssprøyte.
3. Skyll den enterale sonden med 30 ml vann.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Italfarmaco S.A.
Calle San Rafael 3
28108 Alcobendas (Madrid)
Spania

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)

21-13974

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. februar 2022
Dato for siste fornyelse: 05. juli 2022

10. OPPDATERINGSDATO

19.04.2023

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til [Error! Hyperlink reference not valid.](#)