RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MEDICAMENT

RILUTEK 50 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 50 mg de riluzole

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.
Les comprimés sont oblongs, blancs et portent la mention «RPR 202» gravée sur une de leurs faces.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

RILUTEK est indiqué pour prolonger la durée de vie ou pour retarder le recours à la ventilation mécanique assistée chez les patients atteints de sclérose latérale amyotrophique (SLA).

Les essais cliniques ont montré que RILUTEK augmente la survie des patients atteints de SLA (voir rubrique 5.1). La définition de la survie était : patient vivant, non intubé pour ventilation mécanique assistée et non trachéotomisé.
Aucune action thérapeutique sur les fonctions motrices, la fonction respiratoire, les fasciculations, la force musculaire et les symptômes moteurs n'a été mise en évidence. RILUTEK n'a pas montré d'effet bénéfique aux stades avancés de la SLA.

L'efficacité et la sécurité d'emploi de RILUTEK n'ont été étudiées que dans la SLA. Par conséquent, RILUTEK ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'une autre forme de maladie du motoneurone.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par RILUTEK ne doit être initié que par des praticiens spécialistes expérimentés dans la prise en charge des maladies du motoneurone.

Posologie
La posologie quotidienne recommandée chez les adultes ou les personnes âgées est de 100 mg (50 mg toutes les douze heures).
Aucun bénéfice supplémentaire significatif ne peut être attendu à posologie supérieure.

Populations à risque
Insuffisants rénaux
L'usage de RILUTEK n'est pas recommandé chez les insuffisants rénaux en raison de l'absence d'étude à dose répétée réalisée chez ce type de patients (voir rubrique 4.4).

Personnes âgées
Compte tenu des données pharmacocinétiques, il n'y a pas de recommandation particulière pour l'utilisation du RILUTEK dans cette population.

Insuffisants hépatiques
Voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2

Population pédiatrique
L'usage de RILUTEK n'est pas recommandé dans la population pédiatrique, en l'absence de données sur l'efficacité et la sécurité d'emploi du riluzole dans les maladies neuro-dégénératives de l'enfant ou de l'adolescent.

Mode d'administration
Voie orale

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Maladie hépatique ou taux de transaminases supérieur à 3 fois la limite supérieure de la normale avant la mise en route du traitement.

Femme enceinte ou allaitante.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Dysfonctionnement hépatique
Le riluzole doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents de dysfonctionnement hépatique, ou chez les patients présentant une légère élévation des transaminases sériques (ALAT/SGPT; ASAT/SGOT jusqu'à 3 fois la limite supérieure de la normale), de la bilirubine et/ou des gamma-glutamyl transférases (GGT). Une perturbation de plusieurs paramètres hépatiques (en particulier taux de bilirubine élevé) doit faire déconseiller l'utilisation de riluzole (voir rubrique 4.8).

Du fait du risque hépatique, le taux de transaminases sériques, dont les ALAT (SGPT), doit être contrôlé avant la mise sous traitement et pendant la durée du traitement par le riluzole.
Les ALAT doivent être dosées tous les mois pendant les 3 premiers mois, puis tous les 3 mois pendant la première année et périodiquement ensuite. Ce suivi devra être plus fréquent chez les patients dont le taux d'ALAT s'élève sous traitement.

Le traitement par le riluzole devra être interrompu si les taux d'ALAT s'élèvent jusqu'à 5 fois la limite supérieure de la normale ou au-delà. Les effets d'une réduction posologique ou d'une réadministration ultérieure chez les patients dont le taux de ALAT a atteint ou dépassé 5 fois la limite supérieure de la normale, ne sont pas connus. Toute réadministration du riluzole chez ces patients est donc déconseillée.

Neutropénie
Les patients doivent être avertis qu'il convient d'informer leur médecin de toute maladie fébrile. La survenue d'une maladie fébrile doit entraîner un contrôle de la numération formule sanguine et une interruption du traitement par riluzole en cas de neutropénie (voir rubrique 4.8).

Maladie interstitielle pulmonaire
Des cas de maladie interstitielle pulmonaire, pour certains sévères, ont été rapportés chez des patients traités avec riluzole (voir rubrique 4.8). Devant l'apparition de symptômes respiratoires tels que toux sèche et/ou dyspnée, une radiographie pulmonaire doit être réalisée. En cas de signes évocateurs d'une maladie interstitielle pulmonaire (opacités pulmonaires diffuses bilatérales), le riluzole doit être immédiatement arrêté. Dans la majorité des cas rapportés, les symptômes disparaissent après l'arrêt du produit et sous traitement symptomatique.

Insuffisants rénaux :
Aucune étude à dose répétée n'a été réalisée chez les patients ayant une insuffisance rénale (voir rubrique 4.2).

Sodium
Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Il n'y a pas eu d'études cliniques évaluant les interactions du riluzole avec d'autres médicaments.

Des études *in vitro* utilisant des préparations à base de microsomes hépatiques humains suggèrent que le CYP 1A2 est le principal isoenzyme impliqué dans le métabolisme oxydatif initial du riluzole. Les inhibiteurs du CYP 1A2 (dont la caféine, le diclofenac, le diazépam, la nicergoline, la clomipramine, l'imipramine, la fluvoxamine, la phénacétine, la théophylline, l'amitriptyline et les quinolones) peuvent potentiellement diminuer le taux d'élimination du riluzole, tandis que les inducteurs du CYP 1A2 (dont la fumée de cigarette, la nourriture fumée au charbon de bois, la rifampicine et l'oméprazole) pourraient augmenter le taux d'élimination du riluzole.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
RILUTEK est contre-indiqué en cas de grossesse (voir rubriques 4.3 et 5.3).
Il n'y a pas d'expérience clinique d'utilisation du riluzole chez la femme enceinte.

Allaitement
RILUTEK est contre-indiquée chez la femme qui allaite (voir rubriques 4.3 et 5.3). Le passage du riluzole dans le lait maternel humain n'est pas connu.

Fertilité
Les études sur la fertilité des rats ont révélé une légère insuffisance de la capacité de reproduction et de la fertilité à des doses de 15 mg/kg/jour (supérieures à la dose thérapeutique), probablement imputable à une certaine léthargie et sédation.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les patients doivent être informés du risque d'étourdissements ou de vertiges ; la conduite de véhicule et l'utilisation de machines leur seront déconseillées en cas de survenue de ces effets.

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

4.8 Effets indésirables

Résumé des données de sécurité
Dans les essais cliniques de phase III conduits chez les patients atteints de SLA et traités par riluzole, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été asthénie, nausées et anomalies des paramètres biologiques hépatiques.

Tableau sommaire des effets indésirables
Les effets indésirables sont indiqués ci-dessous et classés selon la fréquence définie par la convention suivante : très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100 à <1/10), peu fréquent (≥1/1000 à <1/100), rare (≥1/10 000 à <1/1000), très rare (<1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être pas estimée sur la base des données disponibles).

	Très fréquent	**Fréquent**	**Peu fréquent**	**Fréquence indéterminée**
Affections hématologiques et du système lymphatique			Anémie	Neutropénie sévère (voir rubrique 4.4)
Affections du système immunitaire			Réaction de type anaphylactique, angio-œdème	
Affections du système nerveux		Céphalées, étourdissements, paresthésie buccale, somnolence		
Affections cardiaques		Tachycardie		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Maladie interstitielle pulmonaire (voir rubrique 4.4)	
Affections gastro-intestinales	Nausées	Diarrhée, douleur abdominale, vomissements	Pancréatite	
Affections de la peau et du tissus sous cutanés				Éruption cutanée
Affections hépatobiliaires	Anomalies des paramètres biologiques hépatiques			Hépatite
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie	Douleur		

Description des effets indésirables sélectionnés

Anomalies des paramètres biologiques hépatiques
L'élévation des alanine-aminotransférases apparaissait généralement dans les trois premiers mois du traitement par riluzole. Elle a été habituellement transitoire et leur niveau est revenu à une valeur inférieure à 2 fois la limite supérieure de la normale après 2 à 6 mois malgré la poursuite du traitement. Ces élévations peuvent être associées à un ictère. Chez les patients des études cliniques (n=20) présentant une élévation des ALAT supérieure à 5 fois la limite supérieure de la normale, le traitement a été interrompu et leur niveau est revenu à une valeur inférieure à 2 fois la LSN dans les 2 à 4 mois dans la plupart des cas (voir rubrique 4.4).
Selon les données de l'étude, il s'avère que les patients asiatiques peuvent être plus sensibles aux anomalies des paramètres biologiques hépatiques : 3,2 % (194/5995) des patients asiatiques et 1,8 % (100/5641) des patients caucasiens.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique : Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé : www.afmps.be – Division Vigilance : Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be – E-mail : adr@fagg-afmps.be **Luxembourg :** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé – Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Des cas isolés de symptômes psychiatriques et neurologiques, encéphalopathie toxique aiguë s'accompagnant d'un état stuporeux, coma et méthémoglobinémie ont été observés.

En cas de surdosage, un traitement symptomatique devra être mis en oeuvre.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres médicaments du système nerveux, code ATC : N07XX02.

Mécanisme d'action
Bien que la pathogénèse de la SLA ne soit pas totalement élucidée, il semble que le glutamate (principal neurotransmetteur excitateur du système nerveux central) joue un rôle dans la mort cellulaire liée à la maladie.

Le riluzole agirait par inhibition de processus glutamatergiques. Le mécanisme d'action est incertain.

Efficacité et sécurité clinique
Dans un essai randomisé, 155 patients ont reçu soit du riluzole à la dose de 100 mg/jour (50 mg deux fois par jour), soit du placebo et ont été suivis pendant une durée de 12 à 21 mois. La survie, telle que définie ci-dessus (second paragraphe de la rubrique 4.1), a été significativement augmentée chez les patients recevant le riluzole comparativement au groupe placebo. La médiane de survie a été de 17,7 mois pour les patients recevant le riluzole contre 14,9 mois pour le groupe placebo.

Dans une étude dose-réponse, 959 patients atteints de SLA ont été randomisés en quatre groupes : riluzole 50, 100 ou 200 mg/jour et placebo, et ont été suivis pendant 18 mois. Chez les patients traités par 100 mg/jour de riluzole, la survie a été significativement augmentée par rapport à celle des patients recevant le placebo. L'effet du riluzole à la dose de 50 mg/jour n'a pas été statistiquement différent du placebo, l'effet du riluzole à la dose de 200 mg/jour a été comparable à l'effet observé avec 100 mg/jour. La médiane de survie a été d'environ 16,5 mois pour les patients recevant le riluzole 100 mg/jour contre 13,5 mois pour le groupe placebo.

Dans un essai en groupe parallèle, réalisé en vue d'évaluer l'efficacité et la tolérance du riluzole chez des malades à un stade avancé de la maladie, la durée de survie et les fonctions motrices n'ont pas été significativement différentes dans le groupe recevant le riluzole et dans le groupe placebo. Dans cette étude, la majorité des patients avaient une capacité vitale inférieure à 60 %.

Dans un essai randomisé en double-aveugle contre placebo, réalisé en vue d'évaluer l'efficacité et la tolérance du riluzole chez des patients japonais, 204 malades ont reçu soit du riluzole à la dose de 100 mg/ jour (50 mg deux fois par jour), soit du placebo et ont été suivis pendant 18 mois. Dans cette étude, l'efficacité a été évaluée sur l'incapacité à se déplacer seul, sur l'atteinte fonctionnelle des membres supérieurs, la trachéotomie, le recours à la ventilation assistée, l'alimentation par sonde gastrique ou la mort. La survie sans trachéotomie dans le groupe de patients traités par riluzole n'a pas été significativement différente de celle du groupe placebo. Cependant, la puissance de cette étude à détecter des différences entre les groupes de traitements était faible. Une méta-analyse incluant cette étude et celles décrites plus haut montre un effet du riluzole par rapport au placebo moins marqué sur la survie, mais les différences sont toujours statistiquement significatives.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques du riluzole ont été évaluées après administration orale d'une dose unique allant de 25 à 300 mg et après administration orale réitérée de doses allant de 25 mg à 100 mg deux fois par jour chez des volontaires sains de sexe masculin.

Les concentrations plasmatiques augmentent de façon linéaire avec la dose et le profil cinétique est indépendant de la dose. Après administration répétée (50 mg de riluzole 2 fois par jour pendant 10 jours), la concentration plasmatique du riluzole inchangé double et l'état d'équilibre est atteint en moins de 5 jours.

Absorption
Le riluzole est rapidement absorbé après administration orale et les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 60 à 90 minutes (C_{max} = 173 ± 72 (DS) ng/ml). Environ 90 % de la dose sont absorbés. La biodisponibilité absolue du riluzole est de 60 % ± 18 %.

La prise de nourriture riche en graisses réduit la vitesse et le niveau d'absorption du riluzole (diminution de la Cmax de 44 % et de l'aire sous la courbe de 17 %).

Distribution
Le riluzole se distribue largement dans l'ensemble de l'organisme et traverse la barrière hémato-encéphalique. Son volume de distribution est d'environ 245 ± 69 l (3,4 l/kg). La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 97 %, le riluzole étant lié essentiellement à l'albumine sérique et aux lipoprotéines.

Biotransformation
Le riluzole sous forme inchangée est le composant principal retrouvé dans le plasma. Il est fortement métabolisé par le cytochrome P 450 puis subit une glucuronidation. Des études *in vitro* sur préparations de cellules de foie humain ont montré que le cytochrome P 450 1A2 est la principale isoenzyme impliquée dans le métabolisme du riluzole. Les métabolites identifiés dans les urines sont trois dérivés phénoliques et un dérivé uréido. Du riluzole inchangé est également retrouvé.

La voie métabolique principale du riluzole est une oxydation initiale par le cytochrome P450 1A2, donnant le N-hydroxy-riluzole (RPR112512), principal métabolite actif du riluzole. Ce métabolite est rapidement glucuronoconjugué en dérivés O- et N- glucuronides.

Élimination
La demi-vie d'élimination est de 9 à 15 heures. Le riluzole est éliminé principalement dans les urines.
L'excrétion urinaire totale représente environ 90 % de la dose. Les glucuronides représentent plus de 85 % des métabolites retrouvés dans les urines. Seulement 2 % d'une dose de riluzole sont retrouvés sous forme inchangée dans les urines.

Populations à risque
Insuffisants rénaux
Après administration orale d'une dose unique de 50 mg de riluzole, il n'y a pas de différence significative entre les paramètres cinétiques obtenus chez des patients insuffisants rénaux modérés ou sévères (clairance de la créatinine comprise entre 10 et 50 ml.min^{-1}) et des volontaires sains.

Personnes âgées
Les paramètres pharmacocinétiques de riluzole ne sont pas modifiés après administration répétée (50 mg de riluzole deux fois par jour pendant 4 jours et demi) chez les personnes âgées (> 70 ans).

Dysfonctionnement hépatique
Après administration orale d'une dose unique de 50 mg de riluzole, l'AUC de riluzole est multipliée environ par 1,7 chez les patients insuffisants hépatiques chroniques légers et environ par 3 chez les patients insuffisants hépatiques chroniques modérés.

Race
Une étude clinique a été conduite chez 16 adultes volontaires sains, de sexe masculin, d'origine japonaise et caucasienne afin d'évaluer la pharmacocinétique du riluzole et de son métabolite N-hydroxyriluzole après administration orale bi-quotidienne répétée pendant 8 jours. Le groupe d'origine japonaise a montré une plus faible exposition au riluzole (C_{max} 0,85 [IC 90% 0,68-1,08] et une ASC_{inf} 0,88 [IC 90% 0,69-1,13]) que le groupe caucasien et une exposition similaire au métabolite. La signification clinique de ces résultats demeure inconnue.

5.3 Données de sécurité précliniques

Aucun potentiel carcinogène n'a été démontré chez le rat et la souris avec le riluzole.

Les études standards de génotoxicité réalisées avec le riluzole ont été négatives. Deux études *in vitro* réalisées avec le principal métabolite actif du riluzole ont donné des résultats positifs. Sept autres études plus approfondies réalisées *in vitro* ou *in vivo* n'ont pas mis en évidence de potentiel génotoxique pour ce métabolite.
Sur la base de ces données, et en tenant compte des études négatives sur la carcinogénicité du riluzole chez la souris et le rat, l'effet génotoxique de ce métabolite est considéré comme dénué de signification clinique chez l'homme.

Des réductions des paramètres de la lignée rouge et/ou des altérations des paramètres biologiques hépatiques ont été notées de façon inconstante dans les études de toxicité subaiguë et chronique effectuées chez le rat et le singe. Chez le chien, une anémie hémolytique a été observée.
Dans une étude de toxicité conduite chez le rat, une absence de corps jaune ovarien a été notée avec une incidence plus grande dans le groupe traité que dans le groupe témoin. Cette observation isolée n'a été enregistrée dans aucune autre étude ou espèce.

Ces données ont toutes été observées pour des doses 2 à 10 fois supérieures à la dose thérapeutique de 100 mg/jour.

Chez la rate gestante, un passage du ^{14}C-riluzole à travers la barrière placentaire vers le foetus a été mis en évidence. Chez le rat, le riluzole entraîne une diminution du taux de grossesses et du nombre d'implantations pour des niveaux d'exposition systémique au moins 2 fois supérieurs à l'exposition systémique à la dose thérapeutique chez l'homme. Aucune malformation n'a été observée au cours des études de reproduction chez l'animal.

Chez la rate allaitante, le ^{14}C-riluzole passe dans le lait maternel.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau :
Hydrogénophosphate de calcium anhydre
Cellulose microcristalline
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium
Croscarmellose sodique

Pelliculage :
Hypromellose
Macrogol 6 000
Dioxyde de titane (E 171)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés sont conditionnés en plaquettes thermoformées opaques PVC/aluminium.
Chaque étui contient 56 comprimés.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
France

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/96/010/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/ DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 10 juin 1996
Date du dernier renouvellement : 10 juin 2006

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

07/2024