

MENTIONS LEGALES COMPLETES

RILUTEK 50 mg, comprimés pelliculés Riluzole

DENOMINATION

RILUTEK 50 mg, comprimés pelliculés.

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :

Chaque comprimé pelliculé contient 50 mg de riluzole.

Excipients - Noyau : Hydrogénophosphate de calcium anhydre, cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, croscarmellose sodique - Pelliculage : Hypromellose, macrogol 6000 et dioxyde de titane (E 171).

FORME ET PRESENTATION :

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

DONNEES CLINIQUES

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 (Cf. Propriétés pharmacodynamiques). 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.

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.

La posologie quotidienne recommandée chez l'adulte ou la personne âgée est de 100 mg (50 mg toutes les douze heures). Aucun bénéfice supplémentaire significatif ne peut être attendu à posologie supérieure.

CTJ : 12,46 euro.

Populations à risque :

- Enfants : l'usage de RILUTEK n'est pas recommandé chez l'enfant, en l'absence de données sur l'efficacité et la sécurité d'emploi du riluzole dans les maladies neurodégénératives de l'enfant ou de l'adolescent.
- 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 (Cf. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).
- Personnes âgées : compte tenu des données pharmacocinétiques, il n'y a pas de recommandation particulière pour l'utilisation du RILUTEK dans cette population.
- Patients avec insuffisance hépatique : Cf. Contre-indications, Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi et Propriétés pharmacocinétiques.

Contre-indications :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- 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.

Mises en garde spéciales et précautions particulières 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 (Cf. Effets indésirables).

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 d'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. (Cf. Effets indésirables).

- **Insuffisants rénaux :**

Aucune étude à dose répétée n'a été réalisée chez les patients ayant une insuffisance rénale. (Cf. Posologie et mode d'administration).

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.

Grossesse et allaitement :

RILUTEK est contre-indiqué (Cf. Contre-indications) en cas de grossesse (Cf. Données de sécurité précliniques). Il n'y a pas d'expérience clinique d'utilisation du riluzole chez la femme enceinte.

RILUTEK est contre-indiqué (Cf. Contre-indications) chez la femme qui allaite (Cf. Données de sécurité précliniques). Le passage du riluzole dans le lait maternel humain n'est pas connu.

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. Aucune étude sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée.

Effets indésirables :

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.

Les effets indésirables sont indiqués ci-dessous et classés selon la fréquence définie par la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence inconnue (ne peut être pas estimé à partir des données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique

Peu fréquent : anémie

Fréquence inconnue : neutropénie sévère (cf. Mises en garde et précautions d'emploi)

Affections du système immunitaire

Peu fréquent : réaction de type anaphylactique, angioedème

Affections du système nerveux

Fréquent : céphalées, étourdissements, paresthésie buccale et somnolence

Affections cardiaques

Fréquent : tachycardie

Affections gastro-intestinales

Très fréquent : nausées

Fréquent : diarrhée, douleur abdominale, vomissements

Peu fréquent : pancréatite

Affections hépatobiliaires

Très fréquent : 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 (cf. Mises en garde et précautions d'emploi)
Fréquence inconnue : hépatite

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent : asthénie

Fréquent : douleur

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.

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Propriétés pharmacodynamiques :

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

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.

Essais cliniques :

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 (Cf. Indications), 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, 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.

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 répétée 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 ($C_{max} = 173 \pm 72$ (DS) ng/ml). Environ 90 % de la dose est absorbé. La biodisponibilité absolue du riluzole est de $60 \% \pm 18 \%$.

La prise de nourriture riche en graisses réduit la vitesse et le niveau d'absorption du riluzole (diminution de la C_{max} 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.

Métabolisme :

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 P 450 1A2, donnant le N-hydroxy-riluzole (RPR 112512), 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) et des volontaires sains.
- **Personnes âgées** : les paramètres pharmacocinétiques de riluzole ne sont pas modifiés après administrations répétées (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.

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 chez 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.

Les études de fertilité chez le rat ont mis en évidence une légère altération des fonctions de reproduction et de la fertilité aux doses de 15 mg/kg/jour (supérieure à la dose thérapeutique), ceci étant probablement dû aux effets de sédation et de léthargie.

Chez la rate gestante, un passage du ¹⁴C-riluzole à travers la barrière placentaire vers le fœtus 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 ¹⁴C-riluzole passe dans le lait maternel.

DONNEES PHARMACEUTIQUES

Précautions particulières de conservation :

Pas de précautions particulières de conservation.

PRESENTATIONS, NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE ET PRIX

341 646. 8 (EU/1/96/010/001) : 56 comprimés - 348,79 euro – Remb. Sec. Soc 65 % – Collect.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

LISTE I.

Médicament soumis à une surveillance particulière pendant le traitement. Prescription initiale annuelle réservée aux médecins spécialistes en neurologie.

TITULAIRE DE L'AMM :

AVENTIS PHARMA S.A. 20 avenue Raymond Aron F- 92165 Antony Cedex France.

REPRESENTANT EN FRANCE :

sanofi-aventis france.

1 – 13, boulevard Romain Rolland – 75014 Paris.

Tel : 01 57 63 23 23.

Information médicale et Pharmacovigilance : N° vert 0 800 394 000– Fax : 01 57 62 06 62.

DATE DE REVISION

Juillet 2006/V1.