

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

RILUZOLE VIATRIS 50 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Riluzole..... 50 mg

Pour un comprimé pelliculé

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

Un comprimé pelliculé blanc, en forme de capsule, biconvexe, gravé « M » sur un côté du comprimé et « RE50 » de l'autre côté.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

RILUZOLE VIATRIS 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 le riluzole 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 de RILUZOLE VIATRIS sur les fonctions motrices, la fonction respiratoire, les fasciculations, la force musculaire et les symptômes moteurs n'a été mise en évidence. RILUZOLE VIATRIS n'a pas montré d'effet bénéfique aux stades avancés de la SLA.

L'efficacité et la sécurité d'emploi de RILUZOLE VIATRIS n'ont été étudiées que dans la SLA. Par conséquent, RILUZOLE VIATRIS 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 RILUZOLE VIATRIS ne doit être instauré que par des praticiens spécialistes expérimentés dans la prise en charge des maladies du motoneurone.

Posologie

La posologie quotidienne recommandée chez l'adulte ou la personne âgée est de 100 mg (50 mg toutes les 12 heures). Aucun bénéfice supplémentaire significatif ne peut être attendu à une posologie quotidienne supérieure.

Populations particulières

Insuffisance rénale :

L'utilisation de RILUZOLE VIATRIS n'est pas recommandée chez les insuffisants rénaux en raison de l'absence d'étude à doses répétées réalisées chez ce type de patients (voir rubrique 4.4).

Patients âgés :

Compte tenu des données pharmacocinétiques, il n'y a pas de recommandation particulière pour l'utilisation de RILUZOLE VIATRIS dans cette population.

Insuffisance hépatique :

(voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

L'utilisation de RILUZOLE VIATRIS n'est pas recommandée chez les enfants, en l'absence de données sur la sécurité d'emploi et l'efficacité du riluzole dans les maladies 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.
- Femmes enceintes ou allaitantes.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Insuffisance 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 du riluzole (voir rubrique 4.8).

Du fait du risque d'hépatite, 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 de traitement, 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 augmentent jusqu'à 5 fois la limite supérieure de la normale ou au-delà. Les effets d'une réduction posologique ou d'une ré-

administration 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 leucocytaire et une interruption du traitement par riluzole en cas de neutropénie (voir rubrique 4.8).

Pneumopathie interstitielle :

Des cas de pneumopathie interstitielle, dont certains sévères, ont été rapportés chez des patients traités par le riluzole (voir rubrique 4.8). Une radiographie pulmonaire doit être effectuée en cas d'apparition de symptômes respiratoires tels qu'une toux sèche et/ou une dyspnée, et l'administration du riluzole doit être arrêtée immédiatement si des aspects suggèrent une pneumopathie interstitielle (opacités pulmonaires diffuses bilatérales par exemple). Dans la majorité des cas rapportés, les symptômes ont disparu après l'arrêt du médicament et l'administration d'un traitement symptomatique.

Insuffisance rénale :

Aucune étude à doses répétées n'a été réalisée chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 4.2).

Excipients

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 diclofénac, 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

RILUZOLE VIATRIS est contre-indiqué pendant la 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

RILUZOLE VIATRIS est contre-indiqué en cas d'allaitement (voir rubriques 4.3 et 5.3). Le passage du riluzole dans le lait maternel humain n'est pas connu.

Fertilité

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

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 du profil de sécurité

Dans les études cliniques de phase III menées 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 récapitulatif 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 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 anaphylactoïde, angioedème	
Affections du système nerveux		Céphalées, étourdissements, paresthésie buccale et somnolence		
Affections cardiaques		Tachycardie		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Pneumopathie interstitielle (voir rubrique 4.4)	

	Très fréquent	fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections gastro-intestinales	Nausées	Diarrhée, douleurs abdominales, vomissements	Pancréatite	
Affections de la peau et du tissu sous cutané				Eruption cutanée
Affections hépatobiliaires	Tests de la fonction hépatique anormaux			Hépatite
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie	Douleur		

Description des effets indésirables sélectionnés

Affections hépatobiliaires

L'élévation des alanine-aminotransférases apparaissait généralement dans les 3 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 (LSN), 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](#)).

Les données des études indiquent que les patients asiatiques peuvent être plus susceptibles de présenter des anomalies des tests 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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

4.9. Surdosage

Symptômes

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

Il n'existe pas d'antidote spécifique ou d'information sur le traitement d'un surdosage en riluzole.

Traitement

En cas de surdosage, le traitement est symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

Bien que la pathogénie 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 n'est pas clair.

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 ayant reçu le riluzole contre 14,9 mois pour le groupe placebo.

Dans une étude de détermination de dose, 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 de celui 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 était proche de 16,5 mois pour les patients recevant le riluzole à la dose 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 sécurité 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 sécurité 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 des 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 traitement était faible. Une méta-analyse incluant cette étude et celles décrites ci-dessus a montré 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 chez des volontaires sains de sexe masculin, 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.

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

La prise d'aliments riches en graisses réduit la vitesse et le niveau d'absorption du riluzole (diminution de la C_{max} de 44 % et de l'ASC 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 glucuronoconjugaison. Des études in vitro effectuées sur des 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, produisant du N-hydroxy-riluzole (RPR112512), principal métabolite actif du riluzole. Ce métabolite est rapidement glucuronoconjugué en 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 particulières

Insuffisance rénale

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.

Patients âgés :

Les paramètres pharmacocinétiques du 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).

Insuffisance hépatique

Après administration orale d'une dose unique de 50 mg de riluzole, l'ASC du 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.

Origine ethnique

Une étude clinique a été conduite chez 32 adultes volontaires sains, de sexe masculin, 16 d'origine japonaise et 16 d'origine caucasienne afin d'évaluer la pharmacocinétique du riluzole et de son métabolite N-hydroxy-riluzole après administration orale biquotidienne répétée pendant 8 jours. Le groupe d'origine japonaise a montré une plus faible exposition au riluzole (C_{max} 0,85 [IC à 90% : 0,68 - 1,08] et ASC inf 0,88 [IC à 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 préclinique

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

Les études standard de génotoxicité réalisées avec le riluzole étaient négatives. Deux études in vitro réalisées avec le principal métabolite actif du riluzole ont donné des résultats positifs. Sept autres études standard 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 ayant peu de signification clinique pour 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 unique étude de toxicité réalisée 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 à des doses 2 à 10 fois supérieures à la dose de 100 mg/jour.

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 a entraîné une diminution du taux de grossesses et du nombre d'implantations pour des niveaux d'exposition au moins 2 fois supérieurs à l'exposition systémique à la dose thérapeutique utilisée 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.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau:

Hydrogénophosphate de calcium anhydre, cellulose microcristalline (Avicel PH 112), croscarmellose sodique, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium

Pelliculage du comprimé :

Hypromellose, dioxyde de titane (E 171), macrogol 400

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

Pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

14, 56, 60 et 112 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium)

56 X 1 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium) en blister unitaire prédécoupé

56, 112 et 250 comprimés en flacon (PEHD) avec bouchon en polypropylène.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

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

VIATRIS SANTE

1 RUE DE TURIN

69007 LYON

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

- 34009 220 087 8 3 : 14 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium)
- 34009 220 088 4 4 : 56 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium)
- 34009 220 089 0 5 : 60 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium)
- 34009 561 693 0 4 : 112 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium)

- 34009 273 709 3 9 : 56x1 comprimés sous plaquettes en blister unitaire prédécoupé (PVC/PVDC/Aluminium)
- 34009 220 090 9 4 : flacon (PEHD) de 56 comprimés
- 34009 581 694 7 2 : flacon (PEHD) de 112 comprimés
- 34009 581 695 3 3 : flacon (PEHD) de 250 comprimés

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement

Médicament soumis à une prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en neurologie