

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TEGLUTIK 5 mg/ml suspension buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de suspension buvable contient 5 mg de riluzole

Excipients à effets notoires : 1 ml de suspension buvable contient 400 mg de sorbitol E420 (équivalent à 571,43 mg de sorbitol liquide (70 % m/m)).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension buvable

Suspension homogène légèrement brune et opaque après agitation manuelle.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

TEGLUTIK est indiqué pour prolonger la durée de vie ou pour retarder le recours à la ventilation mécanique chez les patients atteints de sclérose latérale amyotrophique (SLA). Les études cliniques ont montré que le riluzole prolonge la vie des patients qui souffrent de SLA (voir rubrique 5.1). La survie était définie comme suit : patient vivant, non intubé pour ventilation mécanique et non trachéotomisé.

On ne dispose d'aucune preuve que TEGLUTIK est doté d'une activité thérapeutique sur les fonctions motrices, la fonction pulmonaire, les fasciculations, la force musculaire et les symptômes moteurs. TEGLUTIK n'a pas montré d'efficacité dans les stades avancés de la SLA.

La sécurité et l'efficacité de TEGLUTIK n'ont été étudiées que dans la SLA. Par conséquent, TEGLUTIK 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 TEGLUTIK ne doit être instauré que par des médecins spécialistes expérimentés dans la prise en charge des maladies du motoneurone.

Posologie

La dose quotidienne recommandée chez l'adulte ou la personne âgée est 100 mg (50 mg toutes les 12 heures). Aucun bénéfice supplémentaire significatif ne peut être attendu de doses plus élevées. Il est recommandé de prendre 10 ml de suspension deux fois par jour (10 ml de suspension correspondent à 50 mg de riluzole).

Populations spéciales

Population pédiatrique:

L'utilisation de TEGLUTIK est déconseillée dans la population pédiatrique à cause de l'absence de données sur l'efficacité et la sécurité du riluzole dans les maladies neurodégénératives de l'enfant et de l'adolescent.

Insuffisants rénaux :

TEGLUTIK est déconseillé chez les insuffisants rénaux en raison de l'absence d'étude d'administration de doses répétées dans cette population (voir rubrique 4.4).

Patients âgés :

Sur la base des données pharmacocinétiques, aucune instruction spéciale n'est émise pour l'utilisation du TEGLUTIK dans cette population.

Patients avec insuffisance hépatique :

voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2.

Mode d'administration

La suspension peut être administrée par voie orale. Une dilution dans un liquide n'est pas nécessaire.

La suspension s'administre au moyen d'une seringue graduée.

Se reporter à la rubrique 6.6 pour des instructions sur la manipulation du produit avant l'administration.

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 de ligne de base supérieur à 3 fois la limite supérieure de la normale. Grossesse ou allaitement.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Insuffisance hépatique :

Le riluzole doit être utilisé avec prudence chez les patients avec antécédents d'anomalies de la fonction hépatique et chez les patients qui présentent une légère augmentation des taux sériques des transaminases (ALAT/SGPT ; ASAT/SGOT jusqu'à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN)), de la bilirubine et/ou de la gamma-glutamyl transférase (GGT). L'utilisation de riluzole doit être exclue en cas si plusieurs paramètres hépatiques (en particulier le taux de bilirubine) sont élevés à la ligne de base (voir rubrique 4.8).

Etant donné le risque d'hépatite, il convient de doser les taux sériques des transaminases, notamment l'ALAT, avant l'instauration du traitement ainsi que pendant le traitement avec le riluzole. Le taux d'ALAT doit être évalué mensuellement au cours des 3 premiers mois du traitement, puis tous les 3 mois pendant la première année de traitement, et ensuite périodiquement. La surveillance du taux d'ALT doit être plus fréquente chez les patients qui développent une augmentation du taux de cette enzyme.

Le traitement par riluzole doit être arrêté si le taux d'ALAT augmente jusqu'à 5 fois la limite supérieure de la normale. On ne dispose pas d'expérience d'une réduction posologique et de la reprise ultérieure de l'administration de riluzole chez les patients dont le taux d'ALAT a augmenté jusqu'à 5 fois la limite supérieure de la normale. La reprise de l'administration de riluzole aux patients dans cette situation est donc déconseillée.

Neutropénie :

Les patients doivent être avertis qu'ils doivent informer leur médecin de tout épisode fébrile. Le signalement d'un épisode fébrile doit amener le médecin à surveiller la numération blanche et à arrêter le traitement par riluzole en cas de neutropénie (voir rubrique 4.8).

Pneumonie interstitielle

Des cas de pneumonie interstitielle, parfois graves, ont été rapportés chez des patients traités par riluzole (voir rubrique 4.8). Si des symptômes respiratoires comme une toux sèche et/ou une dyspnée apparaissent, il convient d'effectuer une radiographie du thorax. En cas de signes évocateurs d'une pneumonie interstitielle (opacités pulmonaires bilatérales diffuses), arrêter immédiatement le traitement par riluzole. Dans la majorité des cas signalés, les symptômes disparaissaient après l'arrêt du médicament et avec un traitement symptomatique.

Insuffisance rénale :

Aucune étude d'administrations répétées n'a été menée sur des patients insuffisants rénaux (voir rubrique 4.2).

Le médicament contient du sorbitol liquide (E420) ; ce médicament ne doit donc pas être prescrit à des patients qui présentent des problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose.

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

Il n'existe pas d'études cliniques permettant d'évaluer les interactions du riluzole avec d'autres médicaments.

Des études in vitro avec des préparations microsomiques de foie humain indiquent que le CYP 1A2 est la principale isoenzyme impliquée dans la métabolisation oxydative initiale du riluzole. Les inhibiteurs du CYP 1A2 (comme 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 la vitesse d'élimination du riluzole, alors que les inducteurs du CYP 1A2 (comme le tabagisme, les aliments cuits au charbon de bois, la rifampicine et l'oméprazole) pourraient augmenter la vitesse d'élimination du riluzole.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

TEGLUTIK est contre-indiqué pendant la grossesse (voir les rubriques 4.3 et 5.3). On ne dispose pas d'expérience clinique sur l'utilisation du riluzole chez la femme enceinte.

Allaitement

TEGLUTIK est contre-indiqué chez la femme allaitante (voir les rubriques 4.3 et 5.3). On ne sait pas si le riluzole est excrété dans le lait maternel.

Fertilité

Les études de fertilité sur le rat ont montré une légère altération des performances reproductrices et de la fertilité à la dose de 15 mg/kg/jour (supérieure à la dose thérapeutique), probablement à cause d'une sédation et d'une léthargie.

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

Les patients doivent être informés du risque de sensation de tournoiement ou de vertige. Le cas échéant, il faut conseiller aux patients de ne pas conduire de véhicule et de ne pas utiliser de machine.

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 3 menées avec le riluzole sur des patients atteints de SLA, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient l'asthénie, les nausées et des anomalies des examens fonctionnels hépatiques.

Résumé tabulé des effets indésirables

Les effets indésirables sont classés ci-dessous par système d'organes et par fréquence, en utilisant la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles).

	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
--	---------------	----------	--------------	------------------------

Affections hématologiques et du système			Anémie	Neutropénie sévère (voir rubrique.n 4.4)
Affections du système immunitaire			Réaction anaphylactoïde, angio-œdème	
Affections du système nerveux		Céphalées, vertiges, paresthésie orale et		
Affections cardiaques		Tachycardie		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Pneumonie interstitielle (voir rubrique 4.4)	
Affections gastro-intestinales	Nausée	Diarrhée, douleur abdominale, vomissement	Pancréatite	
Affections hépatobiliaires	Anomalies des tests de la fonction hépatique			Hépatite
Troubles généraux et anomalies au site d'administration conditions	Asthénie	Douleur		

Description de certains effets indésirables

Affections hépatobiliaires

L'augmentation du taux d'alanine-aminotransférase survenait généralement dans les 3 mois qui suivaient l'instauration du traitement par riluzole ; elle était le plus souvent passagère et le taux revenait sous 2 fois la LSN après 2 à 6 mois de poursuite du traitement. Cette augmentation peut être associée à un ictère. Chez les patients des études cliniques (n=20) présentant une augmentation du taux d'ALAT supérieure à 5 fois la LSN, le traitement a été arrêté, et dans la plupart des cas, le taux est redescendu à une valeur inférieure à 2 fois la LSN dans les 2 à 4 mois (voir rubrique 4.4).

Les données des études indiquent que les patients asiatiques peuvent être plus susceptibles de développer des anomalies des tests de la fonction hépatique : 3,2 % (194/5995) des patients asiatiques et 1,8 % (100/5641) des patients caucasiens.

L'exposition totale au riluzole en suspension buvable et en comprimés était bioéquivalente, mais la C_{max} du riluzole en suspension buvable était environ 20 % plus élevée (voir rubrique 5.2).

On ne peut pas exclure un risque plus élevé d'événements indésirables, en rapport avec la dose ou l'exposition au riluzole (par ex. vertiges, diarrhée, asthénie et augmentation de l'ALT).

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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40/ 40, B-1060 Bruxelles (Site internet: www.afmps.be; e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be).

4.9 Surdosage

Des cas isolés de symptômes psychiatriques et neurologiques, d'encéphalopathie toxique aiguë avec stupeur, coma et méthémoglobinémie ont été observés.

En cas de surdosage, mettre en œuvre un traitement symptomatique et de soutien.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

Bien que la pathogenèse de la SLA ne soit pas complètement élucidée, il semble que le glutamate (principal neurotransmetteur exciteur 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 élucidé.

Efficacité et sécurité clinique

Dans une étude randomisée, 155 patients ont reçu du riluzole à la posologie de 100 mg/jour (50 mg deux fois par jour) ou un placebo ; le suivi durait 12 à 21 mois. La survie, définie dans le second paragraphe de la rubrique 4.1, était significativement augmentée dans le groupe traité par riluzole, par rapport au groupe placebo. Le délai de survie médian était de 17,7 mois pour les patients traités par riluzole contre 14,9 mois dans le groupe placebo.

Dans une étude de détermination de dose, 959 patients atteints de SLA ont été randomisés dans quatre groupes de traitement : riluzole 50, 100, 200 mg/jour, ou placebo. Le suivi durait 18 mois. Chez les patients traités avec 100 mg de riluzole par jour, la survie était significativement supérieure à celle des patients traités avec le placebo. La différence d'effet du riluzole à la dose de 50 mg/jour n'était pas statistiquement significative par rapport au placebo, et l'effet du riluzole à la dose de 200 mg/jour était comparable à celui observé avec 100 mg/jour. La survie médiane était proche de 16,5 mois pour les patients traités avec 100 mg de riluzole par jour contre 13,5 mois dans le groupe placebo.

Dans une étude sur groupes parallèles visant à évaluer l'efficacité et la sécurité du riluzole chez des patients au stade avancé de la maladie, la survie et les fonctions motrices n'étaient pas significativement différentes dans le groupe riluzole et dans le groupe placebo. Dans cette étude, la majorité des patients présentaient une capacité vitale inférieure à 60 %.

Une étude en double aveugle contrôlée par placebo a évalué l'efficacité et la sécurité du riluzole chez des patients japonais ; 204 patients ont été randomisés pour 100 mg de riluzole par jour (50 mg deux fois par jour) ou pour le placebo ; le suivi durait 18 mois. Dans cette étude, l'efficacité a été évaluée sur la base des critères suivants : incapacité à se déplacer seul, atteinte fonctionnelle des membres supérieurs, trachéotomie, recours à une ventilation assistée, alimentation par sonde gastrique et mortalité. La survie sans trachéotomie chez les patients traités par riluzole n'était pas significativement différente de celle du groupe placebo. Cependant, la puissance de cette étude pour détecter des différences entre les groupes de traitements était faible. Une méta-analyse incluant cette étude et celles décrites plus haut a montré un effet du riluzole moins marqué sur la survie, par rapport au placebo, mais les différences restent statistiquement significatives.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques du riluzole ont été évaluées sur des volontaires sains de sexe masculin après administration orale d'une dose unique de 25 à 300 mg et après administration orale répétée de doses de 25 mg à 100 mg deux fois par jour. Les concentrations plasmatiques augmentent de manière linéaire avec la dose, et le profil pharmacocinétique est indépendant de la dose. Après administrations répétées (50 mg de riluzole 2 fois par jour pendant 10 jours), la concentration plasmatique du riluzole non métabolisé double et l'état d'équilibre est atteint en moins de 5 jours.

Absorption

Le riluzole est rapidement absorbé après administration orale, et le pic de concentration plasmatique est atteint en 60 à 90 minutes ($C_{max} = 173 \pm 72$ (E-T) ng/ml). Environ 90 % de la dose est

Summary of Product Characteristics

absorbée. La biodisponibilité absolue du riluzole est de $60 \pm 18 \%$.

La consommation d'aliments riches en graisses réduit la vitesse et la magnitude de l'absorption du riluzole (diminution de 44 % de la C_{\max} et de 17 % de l'ASC).

Une étude de bioéquivalence a montré que l'exposition au riluzole en comprimés à 50 mg était équivalente à celle du riluzole en suspension buvable à 5 mg/ml (rapport 106,84 % ; IC 90 % 96,98–117,71 %). Le riluzole est plus rapidement absorbé après administration de suspension buvable (T_{\max} d'environ 30 minutes), avec une C_{\max} environ 20 % supérieure à celle de l'administration de riluzole en comprimés (rapport 122,32 % ; IC 90 % 103,28–144,88 %) (voir rubrique 4.8).

Distribution

Le riluzole est largement distribué dans l'ensemble de l'organisme ; il traverse la barrière hémato-méningée. Le volume de distribution est d'environ 245 ± 69 l ($3,4$ l/kg). La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 97 %, le riluzole se liant principalement à l'albumine et aux lipoprotéines sériques.

Biotransformation

Le riluzole sous forme inchangée est le principal composant présent dans le plasma. Il est en grande partie métabolisé par le cytochrome P450, puis subit une glucuronidation. Des études *in vitro* sur préparations de cellules hépatiques humaines ont montré que le cytochrome P450 1A2 est la principale isoenzyme impliquée dans la métabolisation du riluzole. Les métabolites identifiés dans l'urine sont trois dérivés phénoliques et un dérivé uréido ; on retrouve également du riluzole inchangé.

La principale voie de métabolisation du riluzole est une oxydation initiale par le cytochrome P450 1A2, générant du N-hydroxy-riluzole (RPR1 12512), le principal métabolite actif du riluzole. Ce métabolite est rapidement glucuronocconjugué en dérivés O- et N-glucuronides.

Élimination

La demi-vie d'élimination est de 9 à 15 heures. Le riluzole est éliminé principalement dans l'urine. L'excrétion urinaire totale représente environ 90 % de la dose administrée. Les glucuronides représentent plus de 85 % des métabolites retrouvés dans l'urine. Seulement 2 % de la dose de riluzole est retrouvée inchangée dans l'urine.

Populations spéciales

Insuffisants rénaux :

Après administration orale d'une dose unique de 50 mg de riluzole, on n'a pas observé de différence significative des paramètres pharmacocinétiques entre les patients avec insuffisance rénale chronique modérée ou sévère (clairance de la créatinine comprise entre 10 et 50 ml.min⁻¹) et des volontaires sains.

Patients âgés :

L'administration répétée (50 mg de riluzole deux fois par jour pendant 4,5 jours) ne modifiait pas les paramètres pharmacocinétiques du riluzole chez les personnes âgées (> 70 ans).

Insuffisants hépatiques :

Après administration orale d'une dose unique de 50 mg de riluzole, l'ASC du riluzole est augmentée d'un facteur d'environ 1,7 chez les patients avec insuffisance hépatique chronique légère et d'un facteur d'environ 3 chez les patients avec insuffisance hépatique modérée.

Type ethnique :

Une étude clinique a été menée sur des adultes volontaires sains, de sexe masculin, 16 Japonais et 16 caucasiens afin d'évaluer la pharmacocinétique du riluzole et de son métabolite N-hydroxyriluzole après administration orale répétée deux fois par jour pendant 8 jours. Le groupe japonais a montré une plus faible exposition au riluzole (C_{\max} 0,85 [IC 90 % 0,68-1,08] et une ASC_{∞} 0,88 [IC 90 % 0,69-1,13]) que le groupe caucasien et une exposition similaire au métabolite. La signification clinique de ces résultats n'est pas connue.

Sexe :

Une étude de bioéquivalence a été menée pour comparer TEGLUTIK® (suspension buvable) et RILUTEK® (comprimés). Les résultats ont montré une bioéquivalence des deux formulations chez les sujets de sexe féminin, et une exposition supérieure chez les sujets de sexe masculin en termes de C_{max} et d'ASC du riluzole.

Aucun impact clinique significatif n'est cependant attendu.

5.3 Données de sécurité préclinique

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

Les tests de génotoxicité standard effectués avec le riluzole étaient négatifs. Deux tests *in vitro* effectués avec le principal métabolite actif du riluzole ont donné des résultats positifs. Sept autres tests standards *in vitro* et *in vivo* plus approfondis n'ont pas montré de potentiel génotoxique pour ce métabolite. Sur la base de ces données, et en tenant compte des études de carcinogénicité négatives sur le riluzole chez la souris et le rat, l'effet génotoxique de ce métabolite n'est pas considéré comme significatif pour l'humain.

Des diminutions des paramètres de la lignée rouge et/ou des altérations des paramètres hépatiques ont été observées de façon irrégulière dans les études de toxicité subaiguë et chronique effectuées sur le rat et le singe. Une anémie hémolytique a été observée chez le chien.

Dans une seule étude de toxicité menée sur le rat, on a observé une plus grande incidence d'absence de corps jaunes sur les ovaires de rats femelles traités, par rapport au groupe témoin. Ce résultat isolé n'a pas été observé dans d'autres études et sur d'autres espèces.

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

On n'a pas observé de passage du ¹⁴C-riluzole vers les fœtus au travers de la barrière placentaire chez les rats femelles en gestation. Chez le rat, le riluzole a diminué le taux de gestation et le nombre d'implantations pour des niveaux d'exposition systémique au moins deux fois supérieurs à l'exposition thérapeutique chez l'humain. Aucune malformation n'a été observée dans les études de reproduction chez l'animal.

Le ¹⁴C-riluzole a été détecté dans le lait maternel chez le rat.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Sorbitol liquide (E420)
Silicate d'aluminium et de magnésium
Gomme xanthane
Saccharine sodique
Emulsion de siméthicone 30 %
Laurylsulfate de sodium
Macrogol cétostéaryl éther
Eau purifiée

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

3 ans

Après la première ouverture : 15 jours, sans précautions particulières de conservation

6.4 Précautions particulières de conservation

Summary of Product Characteristics

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.
Voir rubrique 6.3 pour les conditions de conservation après la première ouverture du médicament

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

1 ml de suspension buvable contient 5 mg de riluzole.

La suspension est conditionnée dans un flacon en verre ambré muni d'un adaptateur en PEBD pour seringue, et fermé par un capuchon de sécurité blanc en PEHD.

Présentations avec un ou deux flacons de 250 ml de riluzole 5 mg/ml suspension buvable.

Présentation avec un flacon de 300 ml de riluzole 5 mg/ml suspension buvable.

Le flacon est fourni avec une seringue graduée en plastique pour administration orale. Le corps de la seringue est gradué en millilitres jusqu'à 10 ml.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

La suspension doit être agitée délicatement à la main pendant au moins 30 secondes en inversant le flacon de 180° ; vérifier ensuite visuellement l'homogénéité.

Ouvrir le flacon, connecter la seringue d'administration à l'adaptateur pour seringue du flacon ; retourner le flacon et le maintenir inversé ; aspirer lentement le volume de suspension correspondant à la dose recommandée (10 ml correspondent à 50 mg de riluzole).

Après la prise de la suspension, laver soigneusement la seringue à l'eau du robinet.

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

ITALFARMACO S.A.
C/ San Rafael, 3,
Pol. Ind. Alcobendas,
Alcobendas, 28108 Madrid
Espagne

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

BE501102

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

Date de première autorisation: 12 Septembre 2016

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation: 09/2018