

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Emylif 50 mg, film orodispersible

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque film orodispersible contient 50 mg de riluzole

Excipient(s) à effet notoire : Chaque film orodispersible contient 2 mg de fructose
Ce médicament contient aussi du Jaune orangé S (E110)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Film orodispersible.

Film mince orange, de forme rectangulaire, à dissolution orale (32 mm x 22 mm) avec « R50 » imprimé en blanc sur une face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Emylif est indiqué dans le traitement de la sclérose latérale amyotrophique (SLA) chez les adultes (voir rubrique 5.1).

Emylif n'a pas démontré d'efficacité dans les stades avancés de la SLA.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par riluzole 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 les adultes ou les personnes âgées est de 100 mg (50 mg toutes les 12 heures). Aucun bénéfice accru significatif n'est attendu à des doses quotidiennes plus élevées.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Le riluzole n'est pas recommandé pour une utilisation chez les patients insuffisants rénaux, car aucune étude à doses répétées n'a été menée dans cette population (voir rubrique 4.4).

Personnes âgées

D'après les données pharmacocinétiques, il n'y a pas d'instructions particulières pour l'utilisation du riluzole dans cette population.

Insuffisance hépatique

Voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité d'Emlif pour le traitement de la SLA dans la population pédiatrique n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Emlif est destiné à une administration par voie orale.

- Les mains doivent être propres et sèches avant toute manipulation d'Emlif afin que le film orodispersible ne colle pas aux doigts.
- Plier le sachet en aluminium le long de la ligne continue située sur sa partie supérieure.
- Tout en maintenant le haut du sachet replié sur la ligne continue, déchirer au niveau de la fente le long de la flèche sur le côté du sachet pour l'ouvrir.
- Retirer le film orodispersible d'Emlif du sachet en aluminium. Chaque sachet contient une dose d'Emlif.
- Le film d'Emlif ne doit pas être plié.
- Placer le film d'Emlif sur le dessus de la langue. Le film adhérera à la langue et commencera à se dissoudre.
- Une fois la bouche fermée, la salive est normalement avalée à fur et à mesure de la dissolution d'Emlif.
- Emlif ne doit pas être pris avec des liquides et ne doit pas être mâché ni recraché.
- Le patient ne doit pas parler pendant la dissolution d'Emlif.
- Après l'administration d'Emlif, les mains doivent être lavées.
- Après l'administration d'Emlif, il est recommandé de faire preuve de prudence en cas de prise de nourriture (voir rubrique 4.4).

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 à la référence supérieur à 3 fois la limite supérieure de la normale.

Patientes enceintes ou qui allaitent.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Insuffisance hépatique

Le riluzole doit être prescrit avec précaution chez les patients ayant des antécédents d'anomalie de la fonction hépatique, ou chez les patients ayant des taux légèrement élevés de transaminases sériques (ALAT/SGPT ; ASAT/SGOT jusqu'à 3 fois la limite supérieure de la normale [LSN]), de bilirubine et/ou de gamma-glutamyl transférase (GGT). Les élévations initiales de plusieurs tests de la fonction hépatique (en particulier un taux de bilirubine élevée) constituent une contre-indication à l'utilisation du riluzole (voir rubrique 4.8).

En raison du risque d'hépatite, les transaminases sériques, y compris les ALAT, doivent être mesurées avant et pendant le traitement par riluzole. Les taux d'ALAT doivent être mesurés chaque mois pendant les 3 premiers mois de traitement, tous les 3 mois pendant le reste de la première année, puis

périodiquement par la suite. Chez les patients dont les taux d'ALAT deviennent élevés, ces taux doivent être mesurés plus fréquemment.

Le riluzole doit être arrêté si le taux d'ALAT augmente jusqu'à 5 fois la LSN. Il n'y a pas d'expérience avec une réduction de la dose ou la reprise du traitement chez les patients ayant développé une augmentation des taux d'ALAT jusqu'à 5 fois la LSN. Dans cette situation, toute nouvelle administration de riluzole aux patients ne peut pas être recommandée.

Neutropénie

Les patients doivent être avertis de signaler toute maladie fébrile à leurs médecins. Le signalement d'une affection fébrile doit inciter les médecins à vérifier la numération des globules blancs et à arrêter le riluzole en cas de neutropénie (voir rubrique 4.8).

Pneumopathie interstitielle

Des cas de pneumopathie interstitielle, dont des cas sévères, ont été rapportés chez des patients traités par riluzole (voir rubrique 4.8). En cas d'apparition de symptômes respiratoires tels qu'une toux sèche et/ou une dyspnée, une radiographie thoracique doit être effectuée et, en cas de signes suggérant une pneumopathie interstitielle (par exemple, opacités pulmonaires diffuses bilatérales), le riluzole doit être immédiatement arrêté. Dans la majorité des cas rapportés, les symptômes se sont résolus après l'arrêt du médicament et un traitement symptomatique.

Insuffisance rénale

Aucune étude à doses répétées n'a été menée chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir rubrique 4.2).

Hypoesthésie orale

Dans une étude à dose unique menée chez des sujets en bonne santé, une hypoesthésie orale transitoire légère a été rapportée. Le délai médian d'apparition était de 1 minute après l'administration et la durée médiane de 40 minutes. En cas de survenue d'une hypoesthésie orale, la prudence est recommandée en cas de prise de nourriture jusqu'à l'amélioration des symptômes (voir rubrique 4.2).

La sécurité de déglutition d'Emvlif n'a pas été évaluée chez les patients présentant une sialorrhée ou une dysphagie grave. La prudence s'impose lors de l'administration d'Emvlif à ces patients.

Fructose

Chaque film orodispersible contient 2 mg. Le fructose peut endommager les dents.

Ce médicament contient du Jaune orangé S (E110), qui peut provoquer des réactions allergiques.

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

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

Des études *in vitro* utilisant des préparations de microsomes hépatiques humains suggèrent que le CYP 1A2 est la principale isoenzyme impliquée dans le métabolisme oxydatif initial du riluzole. Les inhibiteurs du CYP 1A2 (par exemple, caféine, diclofénac, diazépam, nicergoline, clomipramine, imipramine, fluvoxamine, phénacétine, théophylline, amitriptyline et quinolones) pourraient potentiellement diminuer le taux d'élimination du riluzole, tandis que les inducteurs du CYP 1A2 (par exemple, fumée de cigarette, aliments fumés au charbon de bois, rifampicine et oméprazole) pourraient augmenter le taux d'élimination du riluzole.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Emylif est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubriques 4.3 et 5.3).

L'expérience clinique avec le riluzole chez les femmes enceintes est insuffisante.

Allaitement

Emylif est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent (voir rubriques 4.3 et 5.3).

On ne sait pas si le riluzole est excrété dans le lait maternel.

Fertilité

Des études de fertilité menées chez le rat ont révélé une légère altération des performances de reproduction et de la fertilité à des doses de 15 mg/kg/jour (ce qui est supérieur à la dose thérapeutique), probablement due à la sédation et à la 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 et l'utilisation de machines leur seront déconseillées en cas de survenue de ces symptômes.

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 d'emploi

Dans les études cliniques de phase 3 menées chez des patients atteints de SLA traités par riluzole, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient l'asthénie, les nausées et des valeurs anormales aux tests de la fonction hépatique.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables sont classés ci-dessous par fréquence selon les conventions suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), 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 anaphylactique, angio-œdème	
Affections du système nerveux	Hypoesthésie orale	Céphalées, étourdissements, paresthésie orale, somnolence		
Affections		Tachycardie		

cardiaques				
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Pneumopathie interstitielle (voir rubrique 4.4)	
Affections gastro-intestinales	Nausées	Diarrhée, douleur abdominale, 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 d'effets indésirables particuliers

Affections hépatobiliaires

L'élévation de l'alanine aminotransférase est généralement apparue dans les 3 mois suivant le début du traitement par riluzole ; elle était généralement transitoire et les niveaux sont revenus à une valeur inférieure à deux fois la LSN après 2 à 6 mois pendant la poursuite du traitement. Ces élévations pouvaient être associées à un ictère. Chez les patients (n = 20) provenant d'études cliniques avec des élévations des taux d'ALAT à plus de 5 fois la LSN, le traitement a été interrompu et les taux sont revenus à moins de 2 fois la LSN dans les 2 à 4 mois dans la plupart des cas (voir rubrique 4.4). Les données de l'étude indiquent que les patients asiatiques peuvent être plus sensibles aux anomalies des tests de la fonction hépatique : 3,2 % (194/5 995) des patients asiatiques et 1,8 % (100/5 641) 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
Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03 1210 BRUXELLES	Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou
---------------------------------------	---

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@afmps.be

Luxembourg :

4.9 Surdosage

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

En cas de surdosage, un traitement symptomatique et de soutien est mis en place.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres agents 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 excitateur du système nerveux central) joue un rôle dans la mort cellulaire dans la maladie.

Le riluzole est proposé pour agir en inhibant les processus glutaminergiques. Le mécanisme d'action est incertain.

Efficacité et sécurité cliniques

Dans un essai, 155 patients ont été randomisés pour recevoir du riluzole 100 mg/jour (50 mg deux fois par jour) ou un placebo et ont été suivis pendant 12 à 21 mois. La survie (définie par : patient vivant, non intubé pour ventilation mécanique et non trachéotomisé) a été significativement prolongée pour les patients ayant reçu le riluzole par rapport aux patients du groupe placebo. La durée médiane de survie était de 17,7 mois contre 14,9 mois pour le riluzole et le placebo, respectivement.

Dans un essai de détermination de la posologie, 959 patients atteints de SLA ont été randomisés dans l'un des quatre groupes de traitement suivants : riluzole 50, 100, 200 mg/jour ou placebo, et ont été suivis pendant 18 mois. Chez les patients traités par 100 mg/jour de riluzole, la survie était significativement plus élevée par rapport aux patients ayant reçu le placebo. L'effet du riluzole 50 mg/jour n'était pas statistiquement différent du placebo et l'effet du riluzole à la dose de 200 mg/jour était essentiellement comparable à l'effet observé avec 100 mg/jour. La durée médiane de survie était proche de 16,5 mois contre 13,5 mois pour le riluzole 100 mg/jour et le placebo, respectivement.

Dans une étude en groupes parallèles, conçue pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi du riluzole chez des patients atteints d'un stade avancé de la maladie, la durée de survie et la fonction motrice sous riluzole ne différaient pas significativement de celles du placebo. Dans cette étude, la majorité des patients avaient une capacité vitale inférieure à 60 %.

Dans une étude en double aveugle contrôlée par placebo visant à évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi du riluzole chez des patients japonais, 204 patients ont été randomisés pour recevoir du riluzole 100 mg/jour (50 mg deux fois par jour) ou un placebo, et ont été suivis pendant 18 mois. Dans cette étude,

l'efficacité a été évaluée par l'incapacité à marcher seul, la perte de fonction du membre supérieur, la trachéotomie, le recours à une 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 du placebo. Cependant, la puissance de cette étude pour détecter des différences entre les groupes de traitement était faible. Une méta-analyse incluant cette étude ainsi que celles décrites plus haut a montré un effet moins marqué du riluzole sur la survie par rapport au placebo, bien que les différences soient restées statistiquement significatives.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques du riluzole ont été évaluées chez des hommes volontaires sains après administration par voie orale d'une dose unique de 25 à 300 mg et après administration par voie orale de doses multiples de 25 à 100 mg 2x/j. Les concentrations plasmatiques augmentent de manière linéaire avec la dose et le profil pharmacocinétique est indépendant de la dose. Avec une administration de doses multiples (riluzole 50 mg 2x/j pendant 10 jours), la concentration de riluzole sous forme inchangée dans le plasma est multipliée par deux environ, et l'état d'équilibre est atteint en moins de 5 jours.

Absorption

Le riluzole est rapidement absorbé après administration par voie orale avec des concentrations plasmatiques maximales survenant en 60 à 90 minutes ($C_{\max} = 173 \pm 72$ [ET] ng/ml). Environ 90 % de la dose est absorbée et la biodisponibilité absolue est de 60 ± 18 %.

La vitesse et le degré d'absorption sont réduits lorsque le riluzole est administré avec la prise de nourriture riche en graisses (diminution de la $C_{\max}$ de 44 %, diminution de l'ASC de 17 %).

Dans une étude de bioéquivalence, l'exposition totale des comprimés de riluzole 50 mg et du film orodispersible de riluzole 50 mg était équivalente (rapport $C_{\max}$: 117,05 %; IC à 90 % : 110,43 - 124,06 % ; rapport ASC_{0-t} : 111,82 ; IC à 90 % : 108,25 - 115,50 ; rapport ASC_{0-inf} : 111,83 ; IC à 90 % : 108,19 - 115,59).

Distribution

Le riluzole se distribue largement dans l'ensemble de l'organisme et il a été démontré traverser 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 se lie principalement à l'albumine sérique et aux lipoprotéines.

Biotransformation

Le riluzole sous forme inchangée est le composant principal dans le plasma. Il est fortement métabolisé par le cytochrome P450, puis par une glucuronidation. Des études *in vitro* utilisant des préparations de cellules hépatiques humaines ont démontré que le cytochrome P450 1A2 est la principale isoenzyme impliquée dans le métabolisme du riluzole. Les métabolites identifiés dans l'urine sont trois dérivés phénoliques, un dérivé uréido et le riluzole sous forme inchangée.

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

Élimination

La demi-vie d'élimination s'étend de 9 à 15 heures. Le riluzole est principalement éliminé dans l'urine. L'excrétion urinaire globale représente environ 90 % de la dose. Les glucuronides représentaient plus de 85 % des métabolites dans l'urine. Seuls 2 % d'une dose de riluzole ont été récupérés sous forme inchangée dans l'urine.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Après administration par voie orale d'une dose unique de 50 mg de riluzole, il n'y a pas de différence significative entre les paramètres pharmacocinétiques obtenus chez des patients insuffisants rénaux chroniques modérés ou sévères (clairance de la créatinine entre 10 et 50 ml.min⁻¹) et des volontaires sains.

Personnes âgées

Les paramètres pharmacocinétiques du riluzole ne sont pas modifiés après administration de doses multiples (50 mg de riluzole 2x/j pendant 4,5 jours de traitement) chez les personnes âgées (> 70 ans).

Insuffisance hépatique

Après administration par voie orale d'une dose unique de 50 mg de riluzole, l'ASC du riluzole est multipliée par environ 1,7 fois chez les patients atteints d'insuffisance hépatique chronique légère et environ 3 fois chez les patients atteints d'insuffisance hépatique chronique modérée.

Origine ethnique

Une étude clinique a été menée chez 16 hommes adultes japonais en bonne santé et 16 hommes adultes caucasiens pour évaluer la pharmacocinétique du riluzole et de son métabolite N-hydroxyriluzole après administration par voie orale bi-quotidienne répétée pendant 8 jours. Le groupe d'origine japonaise a montré une exposition inférieure 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]) et une exposition similaire au métabolite. La signification clinique de ces résultats n'est pas connue.

5.3 Données de sécurité préclinique

Le riluzole n'a montré aucun potentiel de carcinogénicité chez le rat ou la souris.

Les tests standards de génotoxicité réalisés avec le riluzole étaient négatifs. Les tests sur le principal métabolite actif du riluzole ont donné des résultats positifs dans deux tests *in vitro*. Des analyses intensives menées sur sept autres tests *in vitro* ou *in vivo* n'ont montré aucun potentiel génotoxique du métabolite. Sur la base de ces données et compte tenu des études négatives sur la carcinogenèse du riluzole chez la souris et le rat, l'effet génotoxique de ce métabolite n'est pas considéré comme pertinent chez l'homme.

Des réductions des paramètres érythrocytaires et/ou des altérations des paramètres hépatiques ont été notées de façon inégale 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 unique, une absence de corps jaune ovarien a été observée avec une incidence plus élevée dans le groupe de rates traitées que dans le groupe témoin. Ce résultat isolé n'a été observé dans aucune autre étude ou espèce.

Ces résultats ont tous été observés pour des doses 2 à 10 fois supérieures à la dose humaine de 100 mg/jour.

Chez la rate gravide, le transfert de ¹⁴C-riluzole au fœtus à travers la barrière placentaire a été détecté. Chez le rat, le riluzole a diminué le taux de grossesse et le nombre d'implantations à des niveaux d'exposition au moins deux fois supérieurs à l'exposition systémique des êtres humains recevant un traitement clinique. Aucune malformation n'a été observée dans les études de reproduction chez l'animal. Chez la rate allaitante, le ¹⁴C-riluzole a été détecté dans le lait maternel.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Film orodispersible :

Gomme polacrilex
Pullulane (E1204)
Xylitol (E967)
Hypromellose (E464)
Glycérol (E422)
Monooléate de glycérol
Sucralose (E955)
Fructose
Macrogol
Arôme miel
Gomme xanthane
Arôme citron
Jaune orangé S (E110)

Encre blanche : eau purifiée, dioxyde de titane (E171), propylène glycol (E1520), hypromellose (E464), alcool isopropylique, alcool SDA 3A (éthanol et méthanol).

Présence de traces de l'antioxydant hydroxytoluène butylé (BHT, E321).

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Le conditionnement primaire est un sachet, qui sera ouvert et retiré avant l'application. Le sachet est composé de deux couches identiques d'un film laminé polyester/feuille.

Chaque boîte contient 14, 28, 56, 112, 140 sachets.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Zambon S.p.A.
Via Lillo del Duca 10
20091 Bresso (MI) - Italie
Tél. : +39 02 665241
Fax : +39 02 66501492
E-mail : info.zambonspa@zambongroup.com

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

BE660947.....MA-N°

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

JJ/MM/AAAA

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation: 06/2023