

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

27 septembre 2017

*topiramate***EPITOMAX 15 mg, gélule**

B/18 (CIP : 34009 348 305 1 8)

EPITOMAX 25 mg, gélule

B/28 (CIP : 34009 348 306 8 6)

EPITOMAX 50 mg, gélule

B/28 (CIP : 34009 348 307 4 7)

EPITOMAX 50 mg, comprimé pelliculé

B/28 (CIP : 34009 356 341 3 9)

EPITOMAX 100 mg, comprimé pelliculé

B/28 (CIP : 34009 356 344 2 9)

EPITOMAX 200 mg, comprimé pelliculé

B/28 (CIP : 34009 356 346 5 8)

Laboratoire JANSSEN-CILAG

Code ATC	N03AX11 (autres antiépileptiques)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« En monothérapie chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant de plus de 6 ans dans l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire ou dans les crises tonico-cloniques généralisées. En association aux autres antiépileptiques chez l'enfant à partir de 2 ans, l'adolescent et l'adulte dans l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire ou dans les crises tonico-cloniques généralisées, ainsi que dans le traitement des crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut. Le topiramate est indiqué chez l'adulte dans le traitement prophylactique de la migraine après une évaluation minutieuse des alternatives thérapeutiques possibles. Le topiramate n'est pas indiqué dans le traitement de la crise. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Dates initiales (procédure de reconnaissance mutuelle) : EPITOMAX 50 mg et 200 mg, comprimé pelliculé : 08/07/1996 EPITOMAX 100 mg, comprimé pelliculé : 11/03/1997 EPITOMAX 15 mg, 25 mg et 50 mg, gélule : 24/08/1998 Rectificatifs les 19/04/2011, 20/09/2013 et 13/07/2016 (voir rubrique « 4.2 Tolérance »)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	N Système nerveux N03 Antiépileptiques N03A Antiépileptiques N03AX Autres antiépileptiques N03AX11 topiramate

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 15/08/2012.

Dans son dernier avis de renouvellement d'inscription du 19 mars 2014, la Commission a considéré que le service médical rendu des spécialités EPITOMAX restait important en prophylaxie de la migraine et était important dans le traitement de l'épilepsie, y compris des crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« En monothérapie chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant de plus de 6 ans dans l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire ou dans les crises tonico-cloniques généralisées.

En association aux autres antiépileptiques chez l'enfant à partir de 2 ans, l'adolescent et l'adulte dans l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire ou dans les crises tonico-cloniques généralisées, ainsi que dans le traitement des crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut.

Le topiramate est indiqué chez l'adulte dans le traitement prophylactique de la migraine après une évaluation minutieuse des alternatives thérapeutiques possibles. Le topiramate n'est pas indiqué dans le traitement de la crise. »

03.2 Posologie

Cf. RCP.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 19 Janvier 2011 au 18 janvier 2016). Au cours de cette période, de nouveaux risques associés à l'utilisation du topiramate ont été identifiés et font l'objet d'un suivi dans le PGR :

- Risques identifiés importants : néphrolithiase, myopie aiguë et glaucome par fermeture de l'angle, acidose métabolique, troubles de l'humeur et dépression, idées suicidaires / suicide, malformations congénitales majeures en cas d'utilisation pendant la grossesse, hypothermie en cas d'utilisation concomitante avec de l'acide valproïque, oligohydrose, hyperammoniémie avec ou sans encéphalopathie avec ou sans utilisation concomitante de l'acide valproïque, troubles du champ visuel, clairance diminuée en cas d'insuffisance rénale, clairance diminuée en cas d'insuffisance hépatique ;
- Risques potentiels importants : petit poids à la naissance.

► Une analyse des données françaises de pharmacovigilance couvrant la période du 1^{er} octobre 2011 au 30 septembre 2016 a été réalisée par le laboratoire. Au cours de cette période, 707 cas d'effets indésirables ont été rapportés dont 296 classés comme graves avec 9 cas d'issue fatale. Les cas rapportés ont concerné principalement des affections du système nerveux (20% des cas totaux rapportés), des lésions, intoxications et complications liées aux procédures (18%) et des affections psychiatriques (14%).

► Suite à l'observation de nombreuses prescriptions de topiramate en dehors des conditions de l'AMM, notamment comme thymorégulateur, une lettre a été envoyée en octobre 2016 à la demande de l'ANSM à destination des professionnels de santé concernés (médecins généralistes, psychiatres, spécialistes en neurologie et en pédiatrie et pharmaciens d'officine). Il leur a été rappelé que les risques associés à l'utilisation non conforme du topiramate, notamment en tant que thymorégulateur, exposent les patients à des risques d'effets indésirables potentiellement graves, ainsi qu'à des risques malformatifs chez les enfants exposés in utero.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées et ont concerné notamment les rubriques :

- 4.2 « Posologie et mode d'administration » : précision posologique chez le patient insuffisant rénal ;
- 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » : ajout de mises en garde concernant les risques d'oligohydrose, d'altération du champ visuel pouvant conduire à un arrêt du traitement, de troubles de la fonction cognitive et d'hyperammoniémie avec ou sans encéphalopathie lors du traitement par topiramate et ajout de recommandations supplémentaires lors de l'administration chez le patient insuffisant rénal et en cas d'acidose métabolique ;
- 4.6 « Grossesse et allaitement » : ajout d'informations concernant les risques de faible poids pour la naissance ;
- 4.8 « Effets indésirables » : ajout de données sur la population pédiatrique et ajout des effets indésirables « toux », « hyperammoniémie » et « encéphalopathie hyperammonémique ».

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2016), EPITOMAX a fait l'objet de 151 614 prescriptions :

- 57 929 prescriptions pour EPITOMAX 50 mg, comprimé pelliculé
- 44 998 prescriptions pour EPITOMAX 100 mg, comprimé pelliculé
- 21 733 prescriptions pour EPITOMAX 200 mg, comprimé pelliculé
- 3 243 prescriptions pour EPITOMAX 15 mg, gélule
- 21 898 prescriptions pour EPITOMAX 25 mg, gélule
- 1 813 prescriptions pour EPITOMAX 50 mg, gélule

EPITOMAX est majoritairement prescrit dans les migraines, sans précision (44 % des prescriptions) et les épilepsies, sans précision (15 % des prescriptions).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'épilepsie et la migraine et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{1,2,3,4}.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 19 mars 2014, la place d'EPITOMAX dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 19 mars 2014 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 En prophylaxie de la migraine

- ▮ La migraine est une affection douloureuse qui se traduit par un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie.
- ▮ EPITOMAX entre dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▮ EPITOMAX est un médicament de deuxième intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par EPITOMAX reste important en prophylaxie de la migraine.

¹ Société Française de Neurologie. Prise en charge d'une première crise d'épilepsie de l'adulte. Recommandations de bonne pratique. 2014.

² National Clinical Guideline Centre. The Epilepsies: The Diagnosis and Management of the Epilepsies in Adults and Children in Primary and Secondary Care: Pharmacological Update of Clinical Guideline 20. NICE Clinical Guidelines, No. 137. January 2012.

³ Arzimanoglou A., French J., Blume WT. et al. Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach on diagnosis, assessment, management, and trial methodology. Lancet Neurology, 2009; 8:82-93.

⁴ ANAES. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant : aspects cliniques et économiques. 2002

5.1.2 Epilepsie (y compris les crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut)

▮ Les crises d'épilepsie sont des symptômes d'affections très hétérogènes. L'épilepsie, définie par la répétition, en général spontanée, à moyen et à long terme de ces crises, peut entraîner une altération marquée de la qualité de vie du patient. Chez l'enfant, l'épilepsie et son traitement peuvent avoir un retentissement important sur les différentes étapes d'acquisitions cognitives, comportementales et sociales. Dans le syndrome de Lennox-Gastaut, les crises sont les plus graves, réfractaires aux traitements et fréquemment associées à un retard mental.

- ▮ EPITOMAX entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▮ Le rapport efficacité /effets indésirables est important.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▮ EPITOMAX est un médicament de première ou deuxième intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par EPITOMAX reste important dans le traitement de l'épilepsie, y compris des crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▮ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

▮ **Conditionnements**

Ils ne sont pas adaptés aux conditions de prescription. La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

19 mars 2014

EPITOMAX 15 mg, gélule

Boîte de 28 gélules (CIP : 34009 348 305 1 8)

EPITOMAX 25 mg, gélule

Boîte de 28 gélules (CIP : 34009 348 306 8 6)

EPITOMAX 50 mg, gélule

Boîte de 28 gélules (CIP : 34009 348 307 4 7)

EPITOMAX 50 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 28 comprimés (CIP : 34009 356 341 3 9)

EPITOMAX 100 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 28 comprimés (CIP : 34009 356 344 2 9)

EPITOMAX 200 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 28 comprimés (CIP : 34009 356 346 5 8)

Laboratoire JANSSEN-CILAG

DCI	Topiramate
Code ATC (2013)	N03AX11 (autres antiépileptiques)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription Extension d'indication (traitement des crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut)
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>« En monothérapie chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant de plus de 6 ans dans l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire ou dans les crises tonico-cloniques généralisées.</p> <p>En association aux autres antiépileptiques chez l'enfant à partir de 2 ans, l'adolescent et l'adulte dans l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire ou dans les crises tonico-cloniques généralisées, ainsi que dans le traitement des crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut.</p> <p>Chez l'adulte dans le traitement prophylactique de la migraine après une évaluation minutieuse des alternatives thérapeutiques possibles. Le topiramate n'est pas indiqué dans le traitement de la crise. »</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure de reconnaissance mutuelle)	EPITOMAX 50 mg et 200 mg : 8 juillet 1996 EPITOMAX 100 mg : 11 mars 1997 EPITOMAX 15 mg, 25 mg et 50 mg : 24 août 1998 Rectificatif du 17 février 2010 : extension d'indication au traitement des crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classement ATC	2013 N N03 N03A N03AX N03AX11	Système nerveux Antiépileptiques Antiépileptiques Autres antiépileptiques Topiramate
----------------	--	--

02 CONTEXTE

Examen des spécialités EPITOMAX réinscrites sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux à compter du 15 juillet 2007 par arrêté publié au JO du 13 mars 2009.

Dans son avis précédent (18 avril 2007), la conclusion de la Commission a été la suivante : « Le service médical rendu par ces spécialités reste important dans les indications de l'AMM. »

Depuis le dernier examen par la Commission, une harmonisation des RCP des spécialités à base de topiramate a été réalisée par le CHMP (Cf. modifications en annexe) et a notamment conduit à l'ajout de l'indication dans traitement des crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« En monothérapie chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant de plus de 6 ans dans l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire ou dans les crises tonico-cloniques généralisées.

Chez l'adulte dans le traitement prophylactique de la migraine après une évaluation minutieuse des alternatives thérapeutiques possibles. Le topiramate n'est pas indiqué dans le traitement de la crise.

En association aux autres antiépileptiques chez l'enfant à partir de 2 ans, l'adolescent et l'adulte dans l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire ou dans les crises tonico-cloniques généralisées, ainsi que dans le traitement des crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut. »

03.2 Posologie

Cf. RCP.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni les résultats d'une étude¹ qui confirme l'efficacité du topiramate versus placebo dans le traitement de fond de la migraine chez l'adulte.

L'harmonisation européenne des RCP de topiramate, approuvée par l'Afssaps en février 2010, a introduit une nouvelle indication du topiramate en association aux autres antiépileptiques dans le traitement des crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut. Dans ce cadre, le laboratoire a fourni les résultats d'une étude² randomisée en double aveugle qui a évalué l'efficacité du topiramate dans cette indication, décrite ci-dessous. Un suivi en ouvert des patients de cette étude a inclus 97 sujets, sur 98 sujets inclus dans la phase de double aveugle, pour évaluer l'évolution de la fréquence des convulsions et celle des chutes subites.

Type de l'étude	Etude multicentrique, randomisée, double aveugle, contrôlée vs placebo
Durée de l'étude	Période de traitement en double aveugle de 11 semaines (précédée d'une phase de 4 semaines)
Objectif de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance du topiramate associé à d'autres antiépileptiques dans le syndrome de Lennox-Gastaut.
METHODE	
Parmi les critères d'inclusion	Patients âgés > 1 an et < 30 ans. Patients souffrant de chutes subites (toniques-atoniques) et d'antécédents ou de présence d'absences atypiques. Patients avec au moins 60 crises (tous types confondus) dans le mois précédant l'inclusion.
Lieu de l'étude	12 centres aux Etats-Unis
Produits étudiés	topiramate / placebo Pendant une période de 4 semaines, les patients ont été traités par un ou deux antiépileptiques à dose constante. En complément de leur traitement, l'instauration du topiramate a été réalisée par paliers : 1mg/kg/jour pendant une semaine, 3 mg/kg/jour pendant la 2 ^{ème} semaine avec un maximum de 6 mg/kg/jour au cours de la 3 ^{ème} semaine. Puis, les patients ont été traités à cette posologie ou celle maximale tolérable pendant 8 semaines.
Critères de jugement principaux	1) Réduction du pourcentage moyen mensuel (28 jours) de crises (tous types confondus) 2) Critère composite : pourcentage de réduction du pourcentage moyen mensuel de chutes subites (crises toniques-atoniques) et évaluation de la sévérité des crises
Critères de jugement secondaires	Réduction du pourcentage moyen mensuel de crises majeures (chutes subites et crises tonico-cloniques) Pourcentage de répondeurs définis comme étant les patients avec une réduction $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ ou 100% du nombre de chutes subites, de crises majeures et de tous types de crises, par rapport à la baseline.
Taille de l'échantillon	La taille de l'échantillon a été déterminée pour mettre en évidence une différence de 30% entre les groupes pour la réduction du pourcentage de crises par rapport à la baseline, avec un risque α de 5%, une puissance de 80% et un écart-type de 70%. En retenant cette hypothèse, il a été prévu d'inclure 40 patients par groupe.
Méthode d'analyse	Pour le critère principal, la méthode de Bonferroni pour l'ajustement des tests multiples a été utilisée (chacun des 2 critères principaux a été évalué au seuil de significativité de 0,025).

¹ Silberstein S, Lipton R et al, Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. Headache 2007;47(2):170-180

² Sachdeo et al. A double-blind, randomized trial of topiramate in Lennox-Gastaut syndrome, Neurology 1999;52:1882-1887

RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	98 patients ont été inclus : 50 dans le groupe placebo et 48 dans le groupe topiramate. Pendant la période de double aveugle, la posologie moyenne du topiramate était de 5,8 mg/kg/jour.
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Les caractéristiques démographiques et cliniques des deux groupes de traitement ont été comparables. A l'inclusion, 38/98 des patients étaient traités par un antiépileptique, 56/98 par deux antiépileptiques et 3/98 par trois antiépileptiques.
Résultats sur les critères principaux	1) Réduction du pourcentage moyen mensuel de crises (tous types confondus) : groupe topiramate : -20,6% vs groupe placebo : -8,8% (non significatif) 2) Réduction du pourcentage moyen mensuel de chutes subites : groupe topiramate : -14,8% vs groupe placebo : +5,1% (p = 0,041) Amélioration de la sévérité des crises: ≥ très améliorée : groupe topiramate = 36% vs groupe placebo : 18% (p = 0,037).
Résultats sur les critères secondaires	Réduction du pourcentage moyen mensuel des crises majeures : groupe topiramate : -25,8% vs groupe placebo : +5,2% (p=0,015) Pourcentage de répondeurs (chutes subites) : ≥ 50% : groupe topiramate : 13/46 (28%) vs groupe placebo 7/49 (14%) (p = 0,071) ≥ 75% : groupe topiramate : 8/46 (28%) vs groupe placebo 3/49 (6%) 100% : groupe topiramate : 1/46 (2%) vs groupe placebo 0/49 (0%)

Dans cette étude, il y a une différence significative entre le topiramate et le placebo sur un des 2 critères principaux : le topiramate a permis une réduction de 14,8 % du pourcentage de chutes subites, une hausse de 5% a été observée dans le groupe placebo. Aucune différence significative n'a été observée sur la réduction du pourcentage mensuel des crises.

Les résultats sur les critères secondaires ont montré une efficacité supérieure du topiramate versus placebo en termes de réduction du pourcentage mensuel des crises majeures et de patients répondeurs.

Phase de suivi :

Un suivi en ouvert de la phase en double aveugle de cette étude a été réalisée pour évaluer l'efficacité du topiramate à plus long terme³. Sur les 97 patients inclus dans la phase d'extension, 90 ont poursuivi le traitement pendant au moins 3 mois. Dans cette phase en ouvert, la diminution des crises a été calculée pour les chutes subites seules et pour l'ensemble des convulsions (tous types confondus).

A 6 mois, la diminution d'au moins 50% des chutes subites a été observée chez 55% des patients. Une diminution d'au moins 50% des crises (tous types confondus) a été observée chez 45% des patients.

Les motifs d'arrêt du traitement par topiramate au cours de cette phase ont été : contrôle insatisfaisant des crises (n = 12), effets indésirables (n = 10), choix du patient (n = 5) et autre (n = 1).

Les résultats de cette étude et de sa phase de suivi en ouvert montrent que le topiramate en association à d'autres antiépileptiques est plus efficace que le placebo chez les sujets atteints d'un syndrome de Lennox-Gastaut, en termes de réduction du pourcentage moyen mensuel de chutes subites.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

Au cours de l'étude présentée ci-dessus, les effets indésirables les plus fréquemment observés dans le groupe topiramate ont été : somnolence (42%), anorexie (40%), nervosité (21%), troubles du comportement (21%), fatigue (19%), étourdissements (10%) et perte de poids (10%). La nature de ces effets indésirables est similaire à celle décrite dans le RCP.

³ Glauser TA et al. Topiramate in Lennox-Gastaut Syndrome: Open label treatment of patients completing a randomized controlled trial. *Epilepsia* 2000;41:90

Pour toutes les indications, le laboratoire a fourni le dernier rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période du 19 janvier 2010 au 18 janvier 2011. L'analyse de ces données n'a pas mis en évidence de nouveau signal.

Les rubriques « indications thérapeutiques » et « posologie » du RCP ont été modifiées suite l'ajout de l'indication dans le syndrome de Lennox-Gastaut (cf. annexe). Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour EPITOMAX.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel automne 2013), EPITOMAX a fait l'objet de 163 000 prescriptions (la forme à 25 mg étant la plus prescrite avec 43 000 prescriptions). Cette spécialité est prescrite dans 36 % des cas dans le traitement de la migraine des conjonctivites et dans 31% des cas dans la prise en charge de l'épilepsie.

04.4 Stratégie thérapeutique^{4,5,6,7}

Les données acquises de la science sur l'épilepsie et la migraine et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte. La place d'EPITOMAX dans la stratégie thérapeutique, hormis celle du syndrome de Lennox-Gastaut, n'a pas été modifiée depuis l'avis précédent de la Commission (avis du 18 avril 2007).

Le syndrome de Lennox-Gastaut est caractérisé par une résistance fréquente aux traitements, et en particulier aux antiépileptiques classiques. Le choix de l'antiépileptique le plus approprié est complexe du fait du peu de consensus, d'une possible efficacité d'un antiépileptique sur un type de crise associée à une aggravation d'un autre type de crise, du fréquent recours à la polythérapie augmentant la survenue d'effets indésirables, d'une faible efficacité à long terme.

La prise en charge initiale du syndrome repose sur l'utilisation d'antiépileptiques à large spectre : l'acide valproïque, associé ou non aux benzodiazépines (dont les troubles cognitifs risquent de majorer le trouble intellectuel associé au syndrome), et la lamotrigine (risques cutanés). L'association acide valproïque et lamotrigine est utilisée en deuxième intention (risque accru de toxicité cutanée).

Les patients chez lesquels persistent des crises toniques-atoniques malgré une association acide valproïque - lamotrigine bien conduite pourraient bénéficier de l'adjonction du rufinamide qui constitue une alternative thérapeutique supplémentaire.

D'autres antiépileptiques peuvent être utilisés en association :

- le topiramate (risque d'anorexie et de troubles cognitifs) ;
- le felbamate (risques de toxicité hématologique, en particulier d'aplasie médullaire, et d'hépatotoxicité sévère) ;
- le lévétiracétam (peu de données - n'a pas l'AMM dans le syndrome de Lennox-Gastaut).

Pour contrôler les crises toniques et tonico-cloniques avec un risque d'aggravation des autres types de crises la phénytoïne et la carbamazépine sont utilisées.

Les corticostéroïdes et l'hormone corticotrope peuvent être utilisés au cours de la prise en charge initiale ou occasionnellement lors des aggravations électrocliniques.

Les traitements non-médicamenteux du syndrome de Lennox-Gastaut interviennent dans les épilepsies pharmacorésistantes :

- Régime cétogène

⁴ HAS, Conférence de consensus « Prise en charge des épilepsies partielles pharmaco-résistantes 2004 »

⁵ National Institute for Clinical Excellence. The epilepsies, the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Clinical Guideline 20, October 2004.

⁶ Wheless J.W., Clarke D.F., Arzimanoglou A., Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. *Epileptic Disorder*, 2007; 9(4): 353-412.

⁷ Arzimanoglou A., French J., Blume WT. et al. Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach on diagnosis, assessment, management, and trial methodology. *Lancet Neurology*, 2009: 8:82-93.

- Stimulation du nerf vague : intérêt dans le traitement symptomatique d'une épilepsie avérée, invalidante et pharmacorésistante pour laquelle l'indication d'un traitement chirurgical intracrânien n'a pas été retenue.
- Chirurgie (callosotomie) : option thérapeutique purement palliative, peu proposée, considérée comme un traitement de sauvetage, justifiée chez les patients réfractaires à toutes les thérapies médicamenteuses.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime qu'en prophylaxie de la migraine les conclusions de son avis précédent du 18 avril 2007 n'ont pas à être modifiées et que dans l'épilepsie, incluant le traitement du syndrome de Lennox-Gastaut :

05.1 Service Médical Rendu

En prophylaxie de la migraine

- ▮ La migraine est une affection douloureuse qui se traduit par un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie.
- ▮ EPITOMAX entre dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▮ EPITOMAX est un médicament de deuxième intention.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par EPITOMAX reste important en prophylaxie de la migraine.

Epilepsie (y compris les crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut)

- ▮ Les crises d'épilepsie sont des symptômes d'affections très hétérogènes. L'épilepsie, définie par la répétition, en général spontanée, à moyen et à long terme de ces crises, peut entraîner une altération marquée de la qualité de vie du patient. Chez l'enfant, l'épilepsie et son traitement peuvent avoir un retentissement important sur les différentes étapes d'acquisition cognitives, comportementales et sociales. Dans le syndrome de Lennox-Gastaut les crises sont les plus graves de l'enfant, réfractaire aux traitements et fréquemment associé à un retard mental^{8,9}.
- ▮ EPITOMAX entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▮ Le rapport efficacité /effets indésirables est important.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▮ EPITOMAX est un médicament de première ou deuxième intention.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par EPITOMAX est important dans le traitement de l'épilepsie, y compris des crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut.

⁸ Source : www.orpha.net

⁹ Genton P., Dravet C. Lennox-Gastaut syndrome 2007. Chapter 241:2417-27.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable à l'inscription d'EPITOMAX dans le traitement des crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut et au maintien de l'inscription d'EPITOMAX sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les autres indications et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► **Conditionnement** : ils sont adaptés aux conditions de prescription.

ANNEXE

RCP en vigueur - Janvier 2007 (RECTIFICATIF D'AMM du 20 octobre 2006)	RECTIFICATIF D'AMM du 20/09/2013
4.1 Indications thérapeutiques	
<p>1. <u>Épilepsie</u></p> <p>(Comprimé pelliculé + Gélule)</p> <p><u>Chez l'adulte :</u></p> <p>Traitement des épilepsies généralisées (crises cloniques, toniques, tonico-cloniques) et des épilepsies partielles (crises partielles avec ou sans généralisation) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • En monothérapie, après échec d'un traitement antérieur, • En association aux autres traitements antiépileptiques quand ceux-ci sont insuffisamment efficaces. <p><u>Chez l'enfant à partir de 2 ans :</u></p> <p>Traitement des épilepsies généralisées (crises cloniques, toniques, tonico-cloniques) et des épilepsies partielles (crises partielles avec ou sans généralisation) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • En monothérapie, après échec d'un traitement antérieur, • En association aux autres traitements 	<p>En monothérapie chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant de plus de 6 ans dans l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire ou dans les crises tonico-cloniques généralisées.</p> <p>En association aux autres antiépileptiques chez l'enfant à partir de 2 ans, l'adolescent et l'adulte dans l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire ou dans les crises tonico-cloniques généralisées, ainsi que dans le traitement des crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut.</p> <p>Le topiramate est indiqué chez l'adulte dans le traitement prophylactique de la migraine après une évaluation minutieuse des alternatives thérapeutiques possibles. Le topiramate n'est pas indiqué dans le traitement de la crise.</p>

<p>antiépileptiques quand ceux-ci sont insuffisamment efficaces.</p> <p><u>Migraine</u></p> <p>(spécifique à EPITOMAX® 25 et 50 mg, gélules et EPITOMAX® 50 mg, comprimé pelliculé)</p> <p><u>Chez l'adulte</u></p> <p>Traitement prophylactique de la crise migraineuse.</p>	
<p>4.2 Posologie et mode d'administration</p>	
<p>2. <u>Épilepsie</u></p> <p>Pour un contrôle optimal des crises chez l'adulte et l'enfant, il est conseillé de commencer le traitement à faible dose et d'augmenter ensuite progressivement la posologie jusqu'à atteindre la dose efficace.</p> <p>La réponse clinique (c'est à dire contrôle des crises, absence d'effets indésirables) doit guider l'augmentation de la dose.</p> <p>Lorsque le patient ne tolère pas le schéma d'adaptation posologique, des augmentations de doses plus faibles ou de paliers de doses plus longs peuvent être utilisés.</p> <p>Il n'est pas nécessaire de contrôler les taux plasmatiques pour optimiser le traitement par topiramate.</p>	<p><u>Généralités</u></p> <p>Il est recommandé de débiter le traitement à faible dose puis d'augmenter les doses jusqu'à la posologie efficace. La posologie et l'augmentation de la posologie doivent être guidées par la réponse clinique.</p> <p>EPITOMAX est disponible sous forme de comprimés pelliculés et de gélules. Il est recommandé de ne pas couper les comprimés pelliculés. La forme gélule est disponible pour les patients ayant des difficultés à avaler des comprimés, par exemple les enfants et les sujets âgés.</p> <p>Les gélules d'EPITOMAX peuvent être avalées entières ou peuvent être administrées après ouverture précautionneuse de la gélule et répartition de la totalité du contenu sur une petite quantité (cuillère à café) de nourriture semi-solide. Le mélange médicament/nourriture doit être immédiatement avalé et ne doit pas être mâché. Il ne doit pas être conservé pour un usage ultérieur.</p> <p>Une surveillance des concentrations plasmatiques pour optimiser le traitement par EPITOMAX n'est pas nécessaire. Dans de rares cas, l'ajout de topiramate à la phénytoïne peut nécessiter une adaptation de la posologie de la phénytoïne pour obtenir une réponse clinique optimale. L'ajout ou le retrait de la phénytoïne et de la carbamazépine à un traitement en association avec EPITOMAX peut nécessiter l'adaptation posologique d'EPITOMAX.</p> <p>EPITOMAX peut être administré sans tenir compte des repas.</p>

<p><u>Posologie :</u></p> <p>4.2.1 Traitement en monothérapie après échec d'un traitement antérieur</p> <p>4.2.1.1 Chez l'adulte et le sujet âgé (ne présentant pas d'insuffisance rénale) :</p> <p>La dose recommandée pour l'utilisation du topiramate en monothérapie est de 100 mg par jour.</p> <p>Commencer le traitement avec une dose de 25 mg le soir pendant une semaine.</p> <p>La posologie doit être progressivement augmentée de 25 ou 50 mg par jour administrés en 2 prises, par paliers d'une ou deux semaines.</p> <p>La dose journalière maximale recommandée est de 500 mg.</p> <p>Certains patients présentant des formes réfractaires d'épilepsie ont toléré des doses de 1000 mg/jour de topiramate en monothérapie.</p> <p>4.2.1.2 Chez l'enfant à partir de 2 ans :</p> <p>Commencer le traitement avec une dose de 0,5 à 1 mg/kg/jour en une prise le soir pendant une semaine, puis augmenter la dose de 0,5 à 1 mg/kg/jour, en 2 prises, par paliers d'une à deux semaines.</p> <p>La dose journalière totale recommandée en monothérapie est de 3 à 6 mg/kg.</p>	<p>Chez les patients avec ou sans antécédent de convulsion ou d'épilepsie, les médicaments antiépileptiques dont le topiramate doivent être arrêtés progressivement afin de minimiser le risque potentiel de crise convulsive ou d'augmentation de la fréquence des crises. Au cours des essais cliniques, les doses journalières ont été diminuées par paliers hebdomadaires de 50-100 mg chez l'adulte présentant une épilepsie et de 25-50 mg chez l'adulte recevant du topiramate à des doses allant jusqu'à 100 mg/jour dans le traitement prophylactique de la migraine. Au cours des essais cliniques chez l'enfant, le topiramate a été progressivement arrêté sur une période de 2 à 8 semaines.</p> <p><u>Epilepsie – Traitement en monothérapie</u></p> <p><u>Généralités</u></p> <p>Lors de l'arrêt des anti-épileptiques concomitants en vue d'une monothérapie par topiramate, l'effet de cet arrêt sur le contrôle des crises doit être pris en compte. A l'exception de problèmes de tolérance nécessitant un arrêt brusque des anti-épileptiques associés, une diminution progressive des anti-épileptiques associés au rythme d'environ un tiers de la dose toutes les deux semaines est recommandée.</p> <p>Lors de l'arrêt de médicaments inducteurs enzymatiques, les concentrations de topiramate vont augmenter. Une diminution de la posologie d'EPITOMAX (topiramate) peut s'avérer nécessaire si elle est cliniquement justifiée.</p> <p><u>Adultes</u></p> <p>La dose et l'adaptation posologique doivent être guidées par la réponse clinique. Le traitement doit débuter par 25 mg le soir pendant 1 semaine. La posologie doit être ensuite augmentée de 25 ou 50 mg/jour par paliers d'1 ou 2 semaines, administrées en 2 prises. Lorsque le patient ne tolère pas l'augmentation posologique, des augmentations plus faibles ou des paliers plus longs peuvent être utilisés.</p> <p>La posologie cible initiale recommandée pour le traitement par topiramate en monothérapie est de 100 mg/jour à 200 mg/jour en 2 prises. La dose journalière maximale recommandée est de 500 mg/jour en 2 prises. Certains patients présentant des formes réfractaires d'épilepsie ont toléré des doses de 1000 mg/jour de topiramate en monothérapie. Ces recommandations posologiques concernent tous les adultes, sujets âgés compris, en l'absence d'insuffisance rénale sous-jacente.</p> <p><u>Population pédiatrique (enfants de plus de 6 ans)</u></p> <p>La dose et l'adaptation posologique chez l'enfant doivent être guidées par la réponse clinique. Le traitement des enfants de plus de 6 ans doit débuter par 0,5 à 1 mg/kg le soir pendant la première semaine. La posologie sera ensuite</p>
---	--

<p>Dans une étude clinique certains patients présentant une épilepsie partielle récemment diagnostiquée ont reçu des doses allant jusqu'à 500 mg/jour de topiramate.</p> <p>4.2.1.3 Passage d'un traitement en association à d'autres antiépileptiques à un traitement en monothérapie par topiramate :</p> <p>Lors du passage d'une polythérapie antiépileptique à une monothérapie par le topiramate, les effets de cet arrêt sur le contrôle des crises doivent être pris en compte.</p> <p>A l'exception de la survenue d'effets indésirables nécessitant un arrêt brusque des antiépileptiques associés, il est recommandé de les diminuer de façon progressive au rythme d'environ un tiers de la dose toutes les 2 semaines.</p> <p>L'arrêt d'un traitement concomitant par des inducteurs enzymatiques entraîne une augmentation des taux plasmatiques de topiramate. Une diminution de la dose de topiramate peut s'avérer nécessaire (Cf. 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction).</p>	<p>augmentée par paliers de 0,5 à 1 mg/kg/jour, administrés en deux prises, par paliers d'1 à 2 semaines. Si l'enfant ne tolère pas l'augmentation posologique, des augmentations plus faibles ou des paliers plus longs peuvent être utilisés.</p> <p>La posologie initiale recommandée pour le traitement par topiramate en monothérapie chez l'enfant de plus de 6 ans est de 100 mg/jour en fonction de la réponse clinique (correspondant à environ 2,0 mg/kg/jour chez l'enfant de 6 à 16 ans).</p> <p><u>Traitement de l'épilepsie en association à d'autres anti-épileptiques (épilepsie partielle avec ou sans généralisation, crises tonico-cloniques généralisées, ou crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut)</u></p> <p><u>Adultes</u></p> <p>Le traitement doit débuter par 25-50 mg le soir pendant 1 semaine. L'utilisation de doses plus faibles a été rapportée, mais n'a pas été étudiée de façon systématique. En conséquence, par paliers d'une ou deux semaines, la posologie sera augmentée par paliers de 25-50 mg/jour et administrée en 2 prises. La posologie efficace peut être atteinte chez certains patients en une prise par jour.</p> <p>Dans les essais cliniques en association avec d'autres anti-épileptiques, la dose de 200 mg a été la dose minimale efficace. La posologie journalière usuelle est de 200-400 mg/jour en deux prises.</p> <p>Ces recommandations posologiques concernent tous les adultes, sujets âgés inclus, en l'absence d'insuffisance rénale sous-jacente (voir rubrique 4.4).</p> <p><u>Population pédiatrique (enfants âgés de 2 ans et plus)</u></p> <p>La posologie journalière totale recommandée d'EPITOMAX (topiramate) en association avec d'autres anti-épileptiques est d'environ 5 à 9 mg/kg/jour en deux prises. Le traitement doit débuter à 25 mg (ou moins, dans l'intervalle 1 à 3 mg/kg/jour) le soir pendant la première semaine. La posologie doit ensuite être augmentée par paliers de 1 à 2 semaines, par paliers de 1 à 3 mg/kg/jour (administrés en 2 prises), pour atteindre la posologie cliniquement optimale.</p> <p>Des posologies journalières allant jusqu'à 30 mg/kg/jour ont été étudiées et ont été généralement bien tolérées.</p>
--	---

4.2.2 Traitement en association à d'autres antiépileptiques quand ceux-ci sont insuffisamment efficaces

4.2.2.1 Chez l'adulte et le sujet âgé

3. La dose efficace minimale est de 200 mg par jour.
4. Commencer le traitement avec une dose de 25 à 50 mg en une prise le soir pendant une semaine, puis augmenter la dose de 25 à 50 mg par jour jusqu'à 100 mg par jour, en 2 prises, par paliers d'une ou deux semaines.
5. La dose d'entretien habituelle est comprise entre 200 mg et 600 mg par jour, en deux prises, au cours ou en dehors des repas. Chez certains patients, une dose unique journalière peut suffire.

Dans certains cas, des doses jusqu'à 1000 mg par jour, dose maximale à ne pas dépasser, peuvent s'avérer nécessaires.

4.2.2.4 Chez l'enfant à partir de 2 ans

Commencer le traitement avec une dose de 1 à 3 mg/kg/jour en une prise le soir ou deux prises par jour pendant une semaine, puis augmenter la dose de 1 à 3 mg/kg/jour, en 2 prises, par paliers d'une à deux semaines.

La dose journalière totale recommandée est de 5 à 9

Migraine

Adultes

La dose journalière totale recommandée de topiramate dans le traitement prophylactique de la migraine est de 100 mg/jour administrés en deux prises. L'adaptation posologique doit débuter à 25 mg le soir pendant 1 semaine. La posologie sera ensuite augmentée par paliers de 25 mg/jour administrés par paliers d'1 semaine. Si le patient ne tolère pas l'augmentation posologique, des paliers plus longs peuvent être utilisés.

Certains patients peuvent présenter une amélioration clinique à la dose journalière totale de 50 mg/jour. Des patients ont reçu des doses journalières totales allant jusqu'à 200 mg/jour. Cette dose peut être adaptée chez certains patients, néanmoins, la prudence est recommandée du fait d'une augmentation de l'incidence des effets secondaires.

Population pédiatrique

EPITOMAX (topiramate) n'est pas recommandé pour le traitement ou la prévention de la migraine chez l'enfant en absence de données de sécurité d'emploi et d'efficacité suffisantes.

Recommandations posologiques générales chez les populations particulières de patients recevant EPITOMAX.

Patient insuffisant rénal

Chez les patients insuffisants rénaux ($Cl_{Cr} \leq 70$ ml/min) le topiramate doit être administré avec prudence puisque les clairances plasmatique et rénale du topiramate sont diminuées. Les patients présentant une insuffisance rénale connue peuvent nécessiter un délai plus long pour atteindre l'état d'équilibre après chaque dose. La moitié de la dose normale d'initiation et d'entretien est recommandée (voir rubrique 5.2).

Chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale, le topiramate étant éliminé du plasma par hémodialyse, une dose supplémentaire d'EPITOMAX équivalente à environ la moitié de la dose quotidienne doit être administrée les jours d'hémodialyse. La dose supplémentaire doit être administrée en 2 fois, au début et à la fin de la séance d'hémodialyse. La dose supplémentaire peut être différente en fonction des caractéristiques du matériel d'hémodialyse utilisé (voir rubrique 5.2).

Patient insuffisant hépatique

Chez les patients insuffisants hépatiques modérés à sévères, le topiramate doit être administré avec prudence puisque la

mg/kg en 2 prises. Toutefois la posologie optimale peut être jusqu'à 50 % plus élevée chez l'enfant que chez l'adulte en raison d'une clairance en moyenne 50 % plus élevée (cf. rubrique 5.2 Propriétés pharmacocinétiques).

4.2.2.3 Chez l'insuffisant rénal

L'adaptation posologique se fera par palier de 50 mg.

A partir d'une dose quotidienne de 200 mg, l'adaptation posologique sera particulièrement prudente (Cf. rubrique 5.2 Propriétés pharmacocinétiques).

La dose d'entretien devrait être d'environ la moitié de la dose préconisée en l'absence d'insuffisance rénale.

Patients hémodialysés : le topiramate est éliminé du plasma par hémodialyse ; les jours où le patient est soumis à une hémodialyse il convient d'administrer une dose supplémentaire de topiramate, égale à environ la moitié de la dose quotidienne. La dose supplémentaire doit être administrée en deux prises, au début et à la fin de la séance d'hémodialyse. La dose supplémentaire peut varier selon les caractéristiques du matériel de dialyse utilisé.

4.2.2.4 Chez l'insuffisant hépatique

En principe, un ajustement des doses n'est pas nécessaire. La prudence est cependant recommandée

clairance du topiramate est diminuée.

Patients âgés

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés présentant une fonction rénale normale.

lors des augmentations posologiques (cf. rubrique 5.2 Propriétés pharmacocinétiques).

Modalités d'arrêt du traitement

L'arrêt du traitement doit se faire de manière progressive (cf. rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

1. **Traitement prophylactique de la crise migraineuse chez l'adulte (spécifique à EPITOMAX[®] 25 et 50 mg, gélules et EPITOMAX[®] 50 mg, comprimé pelliculé)**

Posologie

Le traitement doit débuter par 25 mg en une prise le soir pendant une semaine. La posologie sera ensuite augmentée de 25 mg/jour, par paliers d'une semaine. Lorsque le patient ne tolère pas l'adaptation posologique, des paliers de doses plus longs peuvent être utilisés. La dose totale journalière recommandée dans le traitement prophylactique de la migraine est de 100 mg/jour administrés en deux prises. Chez certains patients, une dose totale journalière de 50 mg/j peut être suffisante. La réponse clinique doit guider l'augmentation des doses. Il n'y a pas de données concernant l'efficacité et la tolérance au-delà de 6 mois de traitement dans la prophylaxie des crises de migraine.

Gélule - Mode d'administration

La prise de la gélule entière est déconseillée chez l'enfant de moins de 6 ans car elle peut entraîner une fausse-route.

Chez l'enfant de moins de 6 ans et les patients qui ont des difficultés à avaler (par exemple les personnes âgées) : il est possible d'ouvrir la gélule et verser son contenu sur une petite quantité de nourriture semi-solide. Le mélange alimentation/médicament doit être immédiatement avalé sans être mâché. Ne pas le conserver pour une utilisation ultérieure.

Chez les patients de plus de 6 ans et n'ayant pas de difficultés à avaler, prendre la gélule entière avec un peu d'eau, au cours ou en dehors des repas.

Comprimé - Mode d'administration

Avaler le comprimé avec un peu d'eau.

En raison du risque de fausse-route, cette forme comprimé n'est pas adaptée à l'enfant de moins de 6 ans.

Une présentation sous forme de gélule pouvant être ouverte et mélangée dans la nourriture est adaptée aux enfants de moins de 6 ans et aux patients qui ont des difficultés à avaler (par exemple les personnes âgées).

4.3 Contre-indications	
<ul style="list-style-type: none"> • Hypersensibilité à l'un des constituants du produit, • Hypersensibilité connue aux sulfamides, • En association avec le millepertuis. 	<ul style="list-style-type: none"> • Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. • Traitement prophylactique de la migraine chez la femme enceinte ou chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas des méthodes contraceptives efficaces.
4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi	
<p><u>Mises en garde</u></p> <p>L'efficacité du topiramate n'a pas été démontrée dans les absences.</p> <p>L'introduction d'un médicament antiépileptique peut, rarement, être suivie d'une recrudescence des crises ou de l'apparition d'un nouveau type de crise chez le patient, et ce indépendamment des fluctuations observées dans certaines maladies épileptiques. En ce qui concerne le topiramate, les causes de ces aggravations peuvent être : un choix de médicament mal approprié vis à vis des crises ou du syndrome épileptique du patient, une modification du traitement antiépileptique concomitant ou une interaction pharmacocinétique avec celui-ci, une toxicité ou un surdosage. Il peut ne pas y avoir d'autre explication qu'une réaction paradoxale.</p> <p><u>Gélule - Excipient</u></p> <p>En raison de la présence de saccharose, ce médicament est contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du</p>	<p>Dans les situations où un arrêt rapide du topiramate est médicalement nécessaire, un suivi approprié est recommandé (voir rubrique 4.2 pour plus de détails).</p> <p>Comme avec les autres antiépileptiques, une augmentation de la fréquence des crises ou l'apparition de nouveaux types de crises peuvent survenir chez certains patients avec le topiramate. Ces phénomènes peuvent être dus à un surdosage, à une diminution des concentrations plasmatiques des antiépileptiques associés, à la progression de la maladie ou à un effet paradoxal.</p> <p>Une hydratation adéquate au cours du traitement par topiramate est très importante. L'hydratation peut diminuer le risque de néphrolithiase (voir ci-dessous). Une hydratation adéquate avant et pendant des activités telles que l'exercice physique ou l'exposition à des températures élevées peut diminuer le risque d'effets indésirables liés à la chaleur (voir rubrique 4.8).</p> <p><u>Oligohidrose</u></p> <p>Une oligohidrose (diminution de la transpiration) a été rapportée avec l'utilisation du topiramate. Une diminution de la transpiration et une hyperthermie (élévation de la température corporelle) peuvent apparaître particulièrement chez les jeunes enfants exposés à une température ambiante élevée.</p> <p><u>Troubles de l'humeur/dépression</u></p> <p>Une augmentation de l'incidence des troubles de l'humeur et de la dépression a été observée au cours du traitement par topiramate.</p>

glucose ou de déficit en sucrase-isomaltase.

Comprimé - Excipient

En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

6. Il est très important d'assurer une hydratation adéquate au cours du traitement par le topiramate. Une hydratation adéquate avant et pendant des activités telles que l'exercice physique ou l'exposition à des températures élevées diminue le risque de survenue d'évènements indésirables liés à la chaleur (cf. rubrique 4.8).

7.

Néphrolithiase :

En raison de son activité inhibitrice de l'anhydrase carbonique, le risque de formation de calculs rénaux est augmenté, particulièrement chez les patients prédisposés à la néphrolithiase. La formation de calculs rénaux peut se traduire par des symptômes de coliques néphrétiques, des douleurs rénales ou du flanc.

Les facteurs de risque de néphrolithiase sont, notamment, les antécédents familiaux et personnels

Suicide/idées suicidaires

Des idées et un comportement suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse des données d'essais randomisés contrôlés versus placebo réalisés avec des antiépileptiques a montré une légère augmentation des idées et des comportements suicidaires. Le mécanisme de ce risque n'est pas connu et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'une augmentation du risque avec le topiramate.

Lors des essais cliniques en double-aveugle, la fréquence des évènements indésirables liés au suicide (idées suicidaires, tentative de suicide et suicide) a été de 0,5% chez les patients traités par topiramate (46 sur 8 652 patients traités) et l'incidence a été presque 3 fois plus importante que celle relevée chez les patients traités par le placebo (0,2% ; 8 sur 4 045 patients traités).

Les patients doivent donc faire l'objet d'un suivi pour rechercher les signes d'idées et de comportement suicidaires et un traitement adéquat doit être envisagé. Les patients (et le personnel soignant) doivent être informés de la nécessité de demander une aide médicale en cas d'apparition d'idées ou de comportement suicidaires.

Néphrolithiase

Certains patients, en particulier ceux ayant une prédisposition à la néphrolithiase, peuvent présenter un risque accru de formation de calculs rénaux et de signes et symptômes associés tels que des coliques néphrétiques, des douleurs rénales ou du flanc.

Les facteurs de risque de néphrolithiase incluent des antécédents de formation de calculs rénaux, des antécédents familiaux de néphrolithiase et une hypercalciurie. Aucun de ces facteurs de risque ne peut faire prédire avec certitude la formation de calculs rénaux pendant le traitement par topiramate. De plus, les patients prenant d'autres traitements associés à la survenue de néphrolithiase peuvent avoir un risque accru.

Diminution de la fonction rénale

Chez les patients insuffisants rénaux ($Cl_{Cr} \leq 70$ ml/min) le topiramate doit être administré avec prudence car les clairances plasmatique et rénale du topiramate sont diminuées. Pour les recommandations spécifiques de posologies chez les patients ayant une fonction rénale diminuée, voir la rubrique 4.2. « *Patient insuffisant rénal* ».

Diminution de la fonction hépatique

Chez les patients insuffisants hépatiques, le topiramate doit être administré avec prudence car la clairance du topiramate

de néphrolithiase et d'hypercalciurie. Aucun de ces facteurs de risque ne permet de prédire avec certitude la formation de calculs pendant un traitement par le topiramate.

Une hydratation adéquate réduit le risque de néphrolithiase.

Il convient d'éviter d'associer le topiramate avec les médicaments susceptibles d'augmenter le risque de formation de calculs rénaux.

Insuffisance hépatique

Le topiramate sera administré avec prudence chez l'insuffisant hépatique, la clairance du topiramate pouvant être diminuée chez ces patients (cf 4.2 Posologie et mode d'administration et 5.2 Propriétés pharmacocinétiques).

Myopie aiguë et glaucome secondaire à angle fermé associé au topiramate.

Une myopie aiguë associée à un glaucome secondaire à angle fermé a été rapportée chez des patients traités par le topiramate. Les symptômes incluent la survenue brutale d'une diminution de l'acuité visuelle et/ou d'une douleur oculaire. L'examen ophtalmologique peut mettre en évidence une myopie, un rétrécissement de la chambre antérieure, une hyperémie oculaire et une augmentation de la pression intraoculaire. Une mydriase peut être ou non

peut être diminuée.

Myopie aiguë et glaucome par fermeture de l'angle

Un syndrome incluant une myopie aiguë associée à un glaucome secondaire à angle fermé a été rapporté chez des patients traités par le topiramate. Les symptômes incluent la survenue brutale d'une diminution de l'acuité visuelle et/ou d'une douleur oculaire. L'examen ophtalmologique peut mettre en évidence une myopie, un rétrécissement de la chambre antérieure, une hyperémie (rougeur) oculaire et une augmentation de la pression intraoculaire. Une mydriase peut être ou non présente. Ce syndrome peut être associé à une effusion supraciliaire entraînant un déplacement antérieur du cristallin et de l'iris, avec glaucome secondaire à angle fermé. Les symptômes surviennent généralement au cours du premier mois suivant l'instauration du traitement par le topiramate. Contrairement au glaucome primitif à angle étroit, rare avant 40 ans, le glaucome secondaire à angle fermé associé au topiramate a été rapporté chez des patients pédiatriques ainsi que chez des adultes. Le traitement inclut l'arrêt du topiramate, dans les meilleurs délais selon le jugement du médecin traitant, et des mesures appropriées visant à réduire la pression intraoculaire. Ces mesures résultent généralement en une diminution de la pression intraoculaire.

Une pression intraoculaire élevée non traitée, quelle qu'en soit l'étiologie, peut entraîner des séquelles graves incluant une perte permanente de la vision.

La décision d'un traitement par topiramate chez les patients présentant des antécédents de troubles oculaires doit être évaluée.

Acidose métabolique

Une acidose métabolique, hyperchlorémique, sans trou anionique (c'est-à-dire diminution des bicarbonates sériques en dessous des limites de la normale en absence d'alcalose respiratoire) est associée au traitement par topiramate. Cette diminution des bicarbonates sériques est due à l'effet inhibiteur du topiramate sur l'anhydrase carbonique rénale. Généralement, la diminution des bicarbonates survient en début de traitement bien qu'elle puisse survenir à tout moment au cours du traitement. Ces diminutions sont généralement légères à modérées (diminution moyenne de 4 mmol/L aux doses de 100 mg/jour ou plus chez l'adulte et d'environ 6 mg/kg/jour chez l'enfant). Dans de rares cas, les patients ont présenté des diminutions jusqu'à des valeurs inférieures à 10 mmol/L. Les comorbidités ou les traitements qui prédisposent à l'acidose (par exemple maladie rénale, troubles respiratoires sévères, état de mal épileptique, diarrhée, chirurgie, régime cétogène ou certains médicaments) peuvent accentuer la diminution des bicarbonates due au topiramate.

Une acidose métabolique chronique augmente le risque de formation de calcul rénal et peut potentiellement entraîner

présente. Un syndrome d'effusion supraciliaire entraînant un déplacement du cristallin et de l'iris et un glaucome secondaire à angle fermé peut être associé à ce syndrome. Les symptômes surviennent généralement dans le premier mois suivant l'instauration du traitement par topiramate. Contrairement au glaucome primitif à angle étroit, rare avant 40 ans, le glaucome secondaire à angle fermé associé au topiramate a été rapporté chez l'enfant et chez l'adulte. Le traitement inclut un arrêt du topiramate, dans les meilleurs délais selon le jugement du médecin traitant, et des mesures appropriées visant à réduire la pression intraoculaire.

Modalités d'arrêt du traitement :

Chez tous les patients, l'arrêt du traitement par topiramate doit se faire de manière progressive pour minimiser le risque de crises convulsives ou leur recrudescence. Dans les études cliniques les doses journalières ont été diminuées par paliers de 50 à 100 mg par semaine chez les adultes épileptiques recevant plus de 100 mg/j et de 25 à 50 mg par semaine dans le traitement prophylactique de la migraine ; chez les enfants, le topiramate a été arrêté progressivement sur une période de 2 à 8 semaines. En cas de nécessité d'arrêt rapide du traitement par topiramate pour des raisons médicales, un suivi approprié est recommandé.

une ostéopénie.

Chez l'enfant, une acidose métabolique chronique peut diminuer la croissance. L'effet du topiramate sur la croissance et l'ossification n'a pas été étudié de façon systématique chez l'enfant ou l'adulte.

En tenant compte des antécédents médicaux, une évaluation adéquate des taux de bicarbonates sériques est recommandée au cours du traitement par le topiramate. Si des signes ou des symptômes sont présents (par exemple, respiration profonde de Kussmaul, dyspnée, anorexie, nausées, vomissements, fatigue excessive, tachycardie ou arythmie), indicatifs de l'acidose métabolique, la mesure du taux de bicarbonate sérique est recommandée. Si une acidose métabolique se développe et persiste, une réduction de la posologie ou un arrêt du traitement doit être envisagé (avec diminution progressive des doses).

Le topiramate doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une pathologie ou utilisant un traitement constituant un facteur de risque d'apparition d'acidose métabolique.

Trouble de la fonction cognitive

Dans l'épilepsie, les troubles cognitifs sont multifactoriels et peuvent être dus à une étiologie sous-jacente, à la maladie épileptique elle-même ou au traitement anti-épileptique. Il a été rapporté dans la littérature des cas de troubles de la fonction cognitive chez l'adulte traité par topiramate, nécessitant une réduction du dosage ou l'arrêt du traitement. Cependant, les études chez les enfants traités par le topiramate sont insuffisantes en regard des troubles cognitifs, et ils nécessitent encore d'être élucidés.

Complément alimentaire

Certains patients peuvent perdre du poids lorsqu'ils sont traités par topiramate. Il est recommandé de surveiller la perte de poids des patients traités par topiramate.

Un complément alimentaire ou une augmentation de l'apport alimentaire doit être envisagé chez le patient présentant une perte de poids au cours du traitement par le topiramate.

Intolérance au saccharose

EPITOMAX contient du saccharose. Les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

▪ Acidose métabolique

Une acidose métabolique, hyperchlorémique, (diminution des bicarbonates sériques en dessous des limites de la normale et en l'absence d'alcalose respiratoire) est parfois associée au traitement par le topiramate. Cette diminution des bicarbonates sériques est due à l'effet inhibiteur du topiramate sur l'anhydrase carbonique rénale. En général, la diminution des bicarbonates survient en début de traitement bien qu'elle puisse survenir à tout moment au cours du traitement. Ces diminutions sont généralement légères à modérées (en moyenne, égales ou supérieures à 4 mmol/l à la dose de 100 mg/jour ou plus chez l'adulte et à la dose d'environ 6 mg/kg/jour chez l'enfant). Les co-morbidités ou les traitements qui prédisposent à l'acidose (maladie rénale, troubles respiratoires sévères, état de mal épileptique, diarrhée, chirurgie, régime cétogène, ou certains médicaments) peuvent augmenter la diminution des bicarbonates due au topiramate.

Chez l'enfant, une acidose métabolique chronique peut diminuer la croissance. Les effets du topiramate sur la croissance et sur l'ossification n'ont pas été étudiés de façon systématique chez l'enfant ou chez l'adulte.

Une évaluation des taux de bicarbonates sériques est recommandée en début et au cours du traitement par topiramate et prendra en compte les antécédents

médicaux du patient. En cas de survenue ou de persistance d'une baisse en dessous de 17 mmol/l de bicarbonates ou lors de survenue ou de la persistance d'une acidose métabolique chronique au cours du traitement par topiramate, une réduction de la posologie ou un arrêt du traitement devront être envisagés (avec diminution progressive des doses).

Perte de poids

Une perte de poids ou l'absence de prise de poids chez des enfants en croissance a été observée dans les études cliniques avec le topiramate. Il convient de surveiller la courbe de poids et d'envisager un complément alimentaire si nécessaire.

Troubles de l'humeur

Une augmentation de l'incidence des troubles de l'humeur et de troubles dépressifs, et de rares cas de réactions psychotiques, de comportements agressifs, de tentatives de suicide ou de suicide ont été observés au cours d'un traitement par le topiramate. Une attention particulière devra donc être portée aux patients présentant des antécédents de dépression ou de troubles psychotiques, notamment au début du traitement.

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

– Effets du topiramate sur les autres médicaments antiépileptiques

Les taux plasmatiques à l'état d'équilibre des autres antiépileptiques (phénytoïne, carbamazépine, acide valproïque, phénobarbital, primidone) ne sont pas modifiés par l'adjonction de topiramate, sauf occasionnellement chez certains patients, traités par la phénytoïne dont les taux plasmatiques peuvent augmenter. Cela est probablement dû à l'inhibition d'une isoforme enzymatique polymorphe spécifique (CYP2C meph). Par conséquent, chez tout patient sous phénytoïne qui présente des signes ou des symptômes cliniques de toxicité, il convient de contrôler les taux de phénytoïne.

8. Une étude d'interaction pharmacocinétique chez des patients atteints d'épilepsie a montré que l'ajout de topiramate à un traitement par lamotrigine n'a pas d'effet sur les concentrations plasmatiques de lamotrigine à l'état d'équilibre, avec des doses de topiramate allant de 100 à 400 mg/jour. De plus, il n'a pas été observé de modification des concentrations plasmatiques de topiramate pendant ou après l'arrêt du traitement par lamotrigine (dose moyenne de 327 mg/jour). Effets du topiramate sur d'autres médicaments : Des études cliniques d'interaction n'ont pas montré de modification significative des concentrations plasmatiques de dihydroergotamine, de pizotifène, de propranolol et de sumatriptan

Effets d'EPITOMAX sur d'autres médicaments antiépileptiques

L'adjonction d'EPITOMAX à d'autres médicaments antiépileptiques (phénytoïne, carbamazépine, acide valproïque, phénobarbital, primidone) n'a pas d'effet sur leurs concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre ; exceptionnellement, chez certains patients l'adjonction d'EPITOMAX à la phénytoïne peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de phénytoïne. Cela est probablement dû à l'inhibition d'une isoforme enzymatique polymorphe spécifique (CYP2C19). Par conséquent, chez tout patient présentant des signes ou des symptômes cliniques de toxicité, il convient de contrôler les concentrations de phénytoïne.

Une étude d'interaction pharmacocinétique chez des patients épileptiques montre que l'adjonction de topiramate à la lamotrigine n'a pas d'effet sur les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre de la lamotrigine pour des doses de topiramate comprises entre 100 et 400 mg/jour. De plus, il n'a pas été observé de modification des concentrations plasmatiques de topiramate pendant ou après l'arrêt de la lamotrigine (dose moyenne 327 mg/jour).

Le topiramate inhibe l'enzyme CYP2C19 et peut interférer avec d'autres substances métabolisées par cet enzyme (par exemple diazépam, imipramine, moclobémide, proguanil, oméprazole).

Effets d'autres médicaments antiépileptiques sur EPITOMAX

La phénytoïne et la carbamazépine diminuent les concentrations plasmatiques d'EPITOMAX. L'adjonction ou le retrait de la phénytoïne ou de la carbamazépine à un traitement par EPITOMAX peut nécessiter une adaptation des doses de ce dernier. La réponse clinique doit guider l'adaptation posologique. L'adjonction ou le retrait de l'acide valproïque n'entraîne pas de modifications cliniquement significatives des concentrations plasmatiques d'EPITOMAX et, par conséquent, ne requiert pas d'adaptation posologique de la dose de topiramate. Les résultats de ces interactions sont résumés ci-dessous :

AE coadministrés	Concentration de l'AE	Concentration d'EPITOMAX
Phénytoïne	↔**	↓
Carbamazépine (CBZ)	↔	↓

<p>lorsque ces médicaments étaient associés au topiramate.</p> <p>– <u>Effets des autres médicaments antiépileptiques sur le topiramate</u></p>	<table border="0"> <tr> <td>Acide valproïque</td> <td>↔</td> <td>↔</td> </tr> <tr> <td>Lamotrigine</td> <td>↔</td> <td>↔</td> </tr> <tr> <td>Phénobarbital</td> <td>↔</td> <td>NE</td> </tr> <tr> <td>Primidone</td> <td>↔</td> <td>NE</td> </tr> </table>	Acide valproïque	↔	↔	Lamotrigine	↔	↔	Phénobarbital	↔	NE	Primidone	↔	NE
Acide valproïque	↔	↔											
Lamotrigine	↔	↔											
Phénobarbital	↔	NE											
Primidone	↔	NE											
<p>La phénytoïne et la carbamazépine diminuent le taux plasmatique de topiramate. L'adjonction ou le retrait de la phénytoïne ou de la carbamazépine à un traitement par topiramate peut nécessiter une adaptation de la dose de ce dernier. Le résultat clinique doit guider cette adaptation de dose.</p> <p>La mise en route ou l'arrêt d'un traitement par acide valproïque n'induit pas de modification cliniquement significative des taux plasmatiques de topiramate et ne requiert dès lors pas d'adaptation de la dose de topiramate.</p>	<p>↔ = Pas d'effet sur la concentration plasmatique (modification ≤ 15%)</p> <p>** = Concentrations plasmatiques augmentées chez des patients individuels</p> <p>↓ = Diminution des concentrations plasmatiques</p> <p>NE = Non étudié</p> <p>AE = Médicament antiépileptique</p>												
<p><u>Autres interactions médicamenteuses</u></p> <p><u>Association DECONSEILLÉE</u></p> <p>Oestroprogestatifs (contraceptifs) :</p> <p>Progestatifs contraceptifs: <i>pour des doses de topiramate ≤ 200 mg/jour:</i> il n'y a pas de modification significative du métabolisme des contraceptifs oraux.</p> <p><i>Pour des doses de topiramate > 200 mg/jour :</i> Risque de diminution de l'efficacité contraceptive par diminution des concentrations en estrogènes.</p>	<p><u>Autres interactions médicamenteuses</u></p> <p>Digoxine</p> <p>Dans une étude clinique à dose unique, l'aire sous courbe (ASC) des concentrations plasmatiques de digoxine a diminué de 12% lors de l'administration concomitante d'EPITOMAX. La signification clinique de cette observation n'a pas été établie. Lorsqu'EPITOMAX est introduit ou arrêté chez des patients traités par la digoxine, une attention particulière doit être apportée à la surveillance des concentrations sériques de digoxine.</p> <p>Dépresseurs du SNC</p> <p>L'administration concomitante d'EPITOMAX et d'alcool ou d'autres agents dépresseurs du système nerveux central n'a pas été étudiée au cours d'essais cliniques. Il est recommandé de ne pas administrer EPITOMAX concomitamment à de l'alcool ou à d'autres agents dépresseurs du SNC.</p> <p>Millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>)</p> <p>Un risque de diminution des concentrations plasmatiques aboutissant à une perte d'efficacité peut être observé lors de la co-administration de millepertuis et de topiramate. Il n'y a pas eu d'étude clinique évaluant cette interaction potentielle.</p>												

Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique.

Association faisant l'objet de précaution d'emploi

Acide Valproïque :

Risque de survenue d'hyperammoniémie ou d'encéphalopathie, généralement attribuées à l'acide valproïque, lorsque celui-ci est associé au topiramate.

Surveillance clinique renforcée en début de traitement et contrôle biologique en cas de symptomatologie évocatrice.

Contraceptifs oraux

Dans une étude d'interaction pharmacocinétique chez des volontaires saines traitées de façon concomitante par contraceptif oral combiné contenant 1 mg de noréthistérone (NET) et 35 µg d'éthinylestradiol (EE), EPITOMAX administré en absence d'autres médicaments à des doses comprises entre 50 à 200 mg/jour n'a pas été associé à des modifications statistiquement significatives de l'exposition moyenne (ASC) de l'un ou l'autre composant du contraceptif oral. Dans une autre étude, l'exposition à l'EE était statistiquement diminuée aux doses de 200, 400, et 800 mg/jour (18 %, 21 %, et 30 %, respectivement) lors d'administration en association chez des patientes présentant une épilepsie traitées par l'acide valproïque. Dans les deux études, EPITOMAX (50-200 mg/jour chez les volontaires saines et 200-800 mg/jour chez les patientes présentant une épilepsie) n'a pas modifié l'exposition à la NET. Bien qu'il ait été observé une diminution dose-dépendante de l'exposition à l'EE à des doses comprises entre 200-800 mg/jour (chez les patientes présentant une épilepsie), il n'a pas été observé de diminution cliniquement significative de l'exposition à l'EE pour des doses comprises entre 50-200 mg/jour (chez les volontaires saines). La signification clinique de ces modifications n'est pas connue. La possibilité d'une diminution de l'efficacité contraceptive et d'une augmentation des saignements intercurrents doit être prise en compte chez les patientes recevant des contraceptifs oraux combinés et EPITOMAX. Il doit être demandé aux patientes prenant des contraceptifs contenant des oestroprogestatifs de rapporter toute modification de leurs saignements au cours de leurs cycles menstruels. L'efficacité contraceptive peut être diminuée même en l'absence de saignements intercurrents.

Lithium

Chez des volontaires sains, une diminution (18 % de l'ASC) de l'exposition systémique au lithium a été observée au cours de l'administration concomitante de topiramate 200 mg/jour. Chez des patients présentant un trouble bipolaire, les paramètres pharmacocinétiques du lithium n'ont pas été modifiés au cours du traitement par topiramate aux doses de 200 mg/jour ; cependant, une augmentation de l'exposition systémique (26% de l'ASC) a été observée après administration de topiramate à des doses allant jusqu'à 600 mg/jour. Un suivi des concentrations de lithium est nécessaire en cas d'administration concomitante avec le topiramate.

Risperidone

Des études d'interaction croisée réalisées à dose unique chez des volontaires sains et à doses répétées chez des patients présentant un trouble bipolaire ont donné des résultats similaires. Lors de l'administration concomitante de topiramate à doses croissantes de 100, 250 et 400 mg/jour, il a été observé une diminution de l'exposition systémique (de 16% et 33% de l'ASC à l'état d'équilibre aux doses de 250 et 400 mg/jour, respectivement) de la rispéridone (administrée à des doses allant de 1 à 6 mg/jour). Cependant, les différences dans l'ASC de la fraction active totale entre le traitement avec la

rispéridone seule et en association avec le topiramate n'ont pas été statistiquement significatives. Des modifications minimales de la pharmacocinétique de la fraction active totale (rispéridone plus 9-hydroxyrispéridone) et une absence de modifications de la 9-hydroxyrispéridone ont été observées. Il n'a pas été observé de modifications significatives de l'exposition systémique à la fraction active totale ou du topiramate. Lorsque le topiramate a été ajouté à un traitement par rispéridone (1 à 6 mg/jour), des événements indésirables ont été rapportés plus fréquemment qu'avant l'introduction du topiramate (250 à 400 mg/jour) (90% et 54% respectivement).

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés après ajout de topiramate à un traitement par rispéridone ont été : somnolence (27% versus 12%), paresthésies (22% versus 0%) et nausées (18% versus 9% respectivement).

Hydrochlorothiazide (HCTZ)

Une étude d'interaction croisée réalisée chez des volontaires sains a évalué les paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre de l'HCTZ (25 mg par 24 h) et du topiramate (96 mg par 12 h) administrés seuls et en association. Les résultats de cette étude indiquent que la C_{max} du topiramate était augmentée de 27% et l'ASC de 29% lorsque l'HCTZ était administré avec le topiramate. La signification clinique de cette modification est inconnue. L'adjonction d'HCTZ à un traitement par le topiramate peut nécessiter une adaptation posologique de topiramate. La pharmacocinétique à l'état d'équilibre de l'HCTZ n'était pas significativement modifiée par l'administration concomitante de topiramate. Les résultats des tests de laboratoire montraient une diminution du potassium sérique après administration de topiramate ou d'HCTZ, qui était plus marquée lorsque l'HCTZ et le topiramate étaient administrés ensemble.

Metformine

Une étude d'interaction croisée réalisée chez des volontaires sains a évalué les paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre de la metformine et du topiramate lorsque la metformine était administrée seule et lorsque la metformine et le topiramate étaient administrés concomitamment. Les résultats de cette étude ont montré que la C_{max} moyenne de la metformine et l' ASC_{0-12h} moyenne augmentaient de 18 % et 25 %, respectivement, alors que le CL/F moyen diminuait de 20 % lorsque la metformine était co-administrée avec le topiramate. Le topiramate ne modifie pas le t_{max} de la metformine. La signification clinique de l'effet du topiramate sur la pharmacocinétique de la metformine n'est pas explicitée. La clairance plasmatique orale du topiramate semble être diminuée après administration de metformine. L'importance de la modification de la clairance n'est pas connue. La signification clinique de l'effet de la metformine sur la pharmacocinétique du topiramate n'est pas déterminée.

Lors de l'introduction ou du retrait d'EPITOMAX chez des patients traités par la metformine, une attention particulière doit être apportée à la surveillance afin d'assurer un contrôle adéquat du diabète.

Pioglitazone

Une étude d'interaction croisée réalisée chez des volontaires sains a évalué les paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre du topiramate et de la pioglitazone administrés seuls et en association. Une diminution de 15% de l'ASC_{τ,ss} de la pioglitazone sans modification de la C_{max,ss} a été observée. Cette modification n'était pas statistiquement significative. De plus, une diminution de 13% et 16% de la C_{max,ss} et de l'ASC_{τ,ss} respectivement, du métabolite actif hydroxylé a été observée ainsi qu'une diminution de 60% de la C_{max,ss} et de l'ASC_{τ,ss} du kéto-métabolite actif. La signification clinique de cette observation est inconnue. Lorsqu'EPITOMAX est ajouté à un traitement par la pioglitazone ou lorsque la pioglitazone est ajoutée à un traitement par EPITOMAX, une attention particulière doit être apportée à la surveillance afin d'assurer un contrôle adéquat du diabète.

Glibenclamide

Une étude d'interaction croisée réalisée chez des patients présentant un diabète de type 2 a évalué les paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre du glibenclamide (5 mg/jour) seul et associé au topiramate (150 mg/jour). Une diminution de 25% de l'ASC₂₄ du glibenclamide a été observée lors de l'administration de topiramate. L'exposition systémique aux métabolites actifs, 4-*trans*-hydroxy-glibenclamide (M1) et 3-*cis*-hydroxyglibenclamide (M2), a également été diminuée de 13% et 15%, respectivement. La pharmacocinétique à l'état d'équilibre du topiramate n'est pas modifiée par l'administration concomitante de glibenclamide.

Lorsque le topiramate est ajouté à un traitement par le glibenclamide ou lorsque le glibenclamide est ajouté à un traitement par du topiramate, une attention particulière doit être apportée à la surveillance afin d'assurer un contrôle adéquat du diabète.

Autres formes d'interactions

Agents prédisposants à la néphrolithiase

EPITOMAX, lorsqu'il est utilisé de façon concomitante avec d'autres agents prédisposants à la néphrolithiase, peut augmenter le risque de survenue de néphrolithiase. Au cours du traitement par EPITOMAX, les agents de ce type doivent être évités car ils sont susceptibles de créer des conditions physiologiques qui augmentent le risque de formation de calculs rénaux.

Acide valproïque

L'administration concomitante de topiramate et d'acide valproïque a été associée à une hyperammoniémie avec ou sans

encéphalopathie chez des patients ayant une bonne tolérance à l'un ou l'autre traitement administré seul. Dans la plupart des cas, les symptômes et signes ont régressé après arrêt de l'un des deux traitements. Cet effet indésirable n'est pas dû à une interaction pharmacocinétique. Une association d'une hyperammoniémie avec topiramate en monothérapie ou associée à d'autres médicaments antiépileptiques n'a pas été établie.

Une hypothermie, définie comme une baisse involontaire de la température corporelle <35°C, a été rapportée lors de l'utilisation concomitante de topiramate et d'acide valproïque (VPA), associée ou non à une hyperammoniémie. Cet événement indésirable chez les patients utilisant le topiramate en association avec l'acide valproïque peut survenir après le début du traitement par topiramate ou après l'augmentation de la dose quotidienne de topiramate.

Etudes complémentaires d'interactions pharmacocinétiques

Des études cliniques ont été réalisées pour évaluer le potentiel d'interaction médicamenteuse pharmacocinétique entre le topiramate et d'autres molécules. Les modifications de la C_{max} ou de l'ASC dues à des interactions sont résumées ci-dessous. La seconde colonne (concentration du médicament co-administré) décrit l'effet sur la concentration du médicament associé listé dans la première colonne lorsque le topiramate est co-administré. La troisième colonne (concentration de topiramate) décrit comment la co-administration de la molécule figurant dans la première colonne modifie la concentration du topiramate.

Résumé des Résultats des Etudes Pharmacocinétiques Complémentaires d'Interactions médicamenteuses

Médicament co-administré	Concentration^a du médicament co-administré	Concentration^a en topiramate
Amitriptyline	↔ augmentation de 20% de C _{max} et de l'ASC du métabolite de la nortriptyline	NE
Dihydroergotamine (Orale et Sous-cutanée)	↔	↔
Halopéridol	↔ augmentation de 31% de l'ASC du métabolite réduit	NE

Propranolol	↔ augmentation de 17% de la C _{max} du 4-OH propranolol (TPM 50 mg toutes les 12h)	augmentation de 9% et 16% de la C _{max} augmentation de 9% et 17% de l'ASC (40 et 80 mg de propranolol toutes les 12h respectivement)
Sumatriptan (Oral et Sous-cutané)	↔	NE
Pizotifène	↔	↔
Diltiazem	diminution de 25% de l'ASC du diltiazem et diminution de 18 % pour la DEA, et ↔ pour le DEM*	augmentation de 20% de l'ASC
Venlafaxine	↔	↔
Flunarizine	Augmentation de 16% de l'ASC (TPM 50 mg toutes les 12h) ^b	↔
<p>^a Les valeurs en % correspondent aux variations des concentrations pendant le traitement en monothérapie de la C_{max} ou de l'ASC moyenne</p> <p>↔ = Pas d'effet sur C_{max} et ASC (modification ≤ 15%) de la molécule inchangée</p> <p>NE = Non étudié</p> <p>*DEA = désacétyl diltiazem, DEM = N-déméthyl diltiazem</p> <p>^b Flunarizine ASC augmentée de 14% chez les sujets prenant la flunarizine seule. Augmentation de l'exposition est peut être due à l'accumulation lors de l'atteinte de l'état d'équilibre.</p>		

2. 4.6 Grossesse et allaitement

3. Grossesse

Traitement de l'épilepsie

Risque lié à l'épilepsie et aux antiépileptiques :

Tous antiépileptiques confondus, il a été montré que dans la descendance des femmes épileptiques traitées, le taux global de malformations est de 2 à 3 fois supérieur à celui (3 % environ) de la population générale ; bien que l'on constate une augmentation du nombre d'enfants malformés avec la polythérapie, la part respective des traitements et de la maladie n'a pas été réellement évaluée.

Les malformations le plus souvent rencontrées sont des fentes labiales et des malformations cardiovasculaires.

Par ailleurs, l'interruption brutale du traitement antiépileptique peut entraîner une aggravation de la maladie préjudiciable à la fois à la mère et au fœtus.

Risque lié au topiramate :

Les études réalisées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène du topiramate.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du topiramate administré pendant la grossesse.

Le topiramate est tératogène chez la souris, le rat et le lapin. Chez le rat, le topiramate traverse la barrière placentaire.

Les données issues du registre de grossesse du Royaume-Uni et du registre de grossesse des Médicaments Antiépileptiques d'Amérique du Nord (NAAED) indiquent que les nourrissons exposés au topiramate utilisé en monothérapie au cours du premier trimestre de la grossesse ont un risque accru de malformations congénitales (par exemple, malformations cranio-faciales telles que fente labiale, division palatine, hypospadias et anomalies impliquant différents systèmes).

Les données issues du registre de grossesse du NAAED pour le topiramate utilisé en monothérapie ont montré que l'incidence de malformations congénitales majeures était environ 3 fois supérieure à celle du groupe de référence ne prenant pas de médicament antiépileptique. De plus, il y avait une prévalence plus élevée de faible poids de naissance (< 2500 g) après traitement par topiramate, par rapport au groupe de référence

De plus, des données issues de ces registres et d'autres études indiquent que, comparativement à la monothérapie, il y a une augmentation du risque d'effets tératogènes lors de l'utilisation des médicaments antiépileptiques en polythérapie.

Il est recommandé que les femmes en âge de procréer utilisent une contraception adéquate et d'envisager des alternatives thérapeutiques.

Les études animales ont montré que le topiramate est excrété dans le lait. L'excrétion du topiramate dans le lait maternel n'a pas été évaluée dans des études contrôlées chez l'Homme. Des observations limitées chez les patients suggèrent une excrétion importante du topiramate dans le lait maternel. Etant donné que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel, une décision doit être prise concernant l'arrêt de l'allaitement ou l'arrêt/abstention du traitement par le topiramate en tenant compte de l'importance du traitement pour la mère (voir rubrique 4.4).

Dans l'indication épilepsie

Le topiramate ne devra être prescrit pendant la grossesse qu'après information complète de la patiente sur le risque connu d'épilepsie incontrôlée pendant la grossesse et sur les risques potentiels du médicament pour le fœtus.

Dans l'indication prophylaxie de la migraine

Le topiramate est contre-indiqué pendant la grossesse ainsi que chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de méthode contraceptive efficace (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Compte-tenu de ces données :

Dans l'indication épilepsie :

- si la grossesse est envisagée, elle représente l'occasion de peser à nouveau l'indication du traitement.
- pendant la grossesse, un traitement antiépileptique efficace avec le topiramate ne doit pas être interrompu, l'aggravation de la maladie étant préjudiciable à la fois à la mère et au fœtus.

Dans l'indication traitement prophylactique de la crise migraineuse chez l'adulte :

(spécifique à EPITOMAX® 25 et 50 mg, gélules et EPITOMAX® 50 mg, comprimé pelliculé).

- l'utilisation du topiramate est déconseillée au cours de la grossesse.

Allaitement :

En raison du passage du topiramate dans le lait maternel, et compte tenu de la survenue possible d'effets indésirables pour l'enfant, l'allaitement est déconseillé au cours de ce traitement.

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

<p>L'attention des conducteurs de véhicules et utilisateurs de machines doit être attirée sur le risque de somnolence, troubles visuels, étourdissements, ataxie et troubles de l'équilibre, trouble de la coordination ou d'autres troubles neuropsychiatriques, en particulier tant que la réponse du patient au médicament n'est pas connue, et en cas d'association à d'autres médicaments sédatifs.</p>	<p>EPITOMAX a une influence faible ou modérée sur la capacité à conduire et à utiliser des machines. Le topiramate agit au niveau du système nerveux central et peut entraîner somnolence, sensation de vertige ou autres symptômes apparentés. Il peut entraîner des troubles de la vision et/ou une vision trouble. Ces effets indésirables peuvent être potentiellement dangereux chez les patients conduisant des véhicules ou utilisateurs de machines, en particulier avant que ne soit établie la sensibilité individuelle du patient au médicament.</p>
--	---

4.8 Effets indésirables

<p>Dans les essais cliniques, la plupart des effets indésirables ont débuté pendant la phase de titration. Une augmentation rapide de doses a été associée à une incidence plus élevée des événements indésirables conduisant à des sorties d'essai. Ceci nécessite de respecter l'augmentation progressive des doses préconisée (voir rubrique 4.2).</p> <p>Les fréquences attribuées aux effets indésirables ci-dessous ont été établies sur la base des essais cliniques pour les effets indésirables très fréquents à peu fréquents ($\geq 1/1000$). La fréquence des autres effets indésirables ($<1/1000$) a été estimée à partir des données obtenues depuis la mise sur le marché et correspond à un taux de notification plutôt qu'à des fréquences réelles.</p>	<p>La sécurité d'emploi de topiramate a été évaluée à partir de la base de données cliniques portant sur 4 111 patients (3 182 sous topiramate et 929 sous placebo) ayant participé à 20 essais cliniques en double-aveugle et 2 847 patients qui ont participé à 34 essais en ouvert, respectivement, avec topiramate en association à d'autres antiépileptiques dans les crises tonico-cloniques généralisées, les épilepsies partielles, les crises convulsives associées à un syndrome de Lennox-Gastaut, en monothérapie dans l'épilepsie nouvellement ou récemment diagnostiquée ou dans le traitement prophylactique de la migraine. La majorité des effets indésirables (EI) étaient légers à modérés en sévérité. Les EI identifiés dans les essais cliniques, et au cours de l'expérience post-commercialisation (indiqué par « * ») sont listés par incidence de survenue dans les essais cliniques dans le Tableau 1. Les fréquences attribuées sont les suivantes :</p> <p>Très fréquent $\geq 1/10$</p> <p>Fréquent $\geq 1/100$ à $<1/10$</p> <p>Peu fréquent $\geq 1/1\ 000$ à $<1/100$</p> <p>Rare $\geq 1/10\ 000$ à $<1/1\ 000$</p> <p>Fréquence indéterminée Ne peut être estimée sur la base des données disponibles</p> <p>Les EI les plus fréquents (ceux avec une incidence $> 5\%$ ou plus de celle observée avec le placebo dans au moins 1 indication au cours d'essais contrôlés en double-aveugle réalisés avec topiramate) incluent : anorexie, diminution de</p>
--	---

Les fréquences sont définies selon les catégories suivantes :

Très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ et $<1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ et $<1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ et $<1/1000$), très rare ($<1/10,000$).

Les effets indésirables observés plus fréquemment avec les fortes doses de topiramate sont indiqués par un astérisque.

Troubles du système sanguin et lymphatique

- Peu fréquent : leucopénie.
- Très rares : neutropénie, thrombocytopénie.

Chez l'enfant ont été également rapportés les effets suivants :

- Fréquence inconnue : lymphocytose.

Trouble cardiaque et vasculaire

- Des cas isolés d'évènements thromboemboliques ont été décrits.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

- Très fréquents : anorexie.

l'appétit, bradyphrénie, dépression, trouble de l'élocution, insomnie, coordination anormale, trouble de l'attention, sensation de vertige, dysarthrie, dysgueusie, hypoesthésie, léthargie, trouble de la mémoire, nystagmus, paresthésie, somnolence, tremblement, diplopie, vision trouble, diarrhée, nausée, fatigue, irritabilité, et perte de poids.

Tableau 1: Effets indésirables du topiramate					
Classe de système organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Infektions et infestations	Rhinopharyngite *				
Affections hématologiques et du système lymphatique		Anémie	Leucopénie, thrombopénie, lymphadénopathie, éosinophilie	Neutropénie*	
Affection du système immunitaire		Hypersensibilité			Œdème allergique*, œdème conjonctival*
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Anorexie, appétit diminué	Acidose métabolique, hypokaliémie, appétit augmenté, polydipsie	Acidose hyperchlorémique	

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fréquents : diminution des bicarbonates sériques, perte de poids. <p>Chez l'enfant ont été également rapportés les effets suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fréquent : absence de prise de poids (voir rubrique 4.4). ▪ Très rares : acidose métabolique (voir rubrique 4.4), hyperammoniémie avec ou sans encéphalopathie (voir rubrique 4.5). <p>Troubles psychiatriques</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Très fréquents : confusion mentale, ralentissement psychomoteur*, somnolence, troubles de la mémoire , nervosité. ▪ Fréquents : labilité émotionnelle, troubles de l'humeur ou dépression* (voir rubrique 4.4), agitation ; réaction d'agressivité, trouble de la concentration ou de l'attention*, trouble de la personnalité chez l'enfant. ▪ Rares : insomnie, symptômes psychotiques/psychose, hallucination, idées suicidaires, tentatives de suicide et suicide (voir rubrique 4.4). 	<p>Affections psychiatriques</p>	<p>Dépression</p>	<p>Bradyphrénie, insomnie, troubles de langage expressif, anxiété, état confusionnel, désorientation, agressivité, altération de l'humeur, agitation, variations d'humeur, humeur dépressive, colère, troubles du comportement</p>	<p>Idées suicidaires, tentative de suicide, hallucination, trouble psychotique, hallucination auditive, hallucination visuelle, apathie, absence de discours spontané, trouble du sommeil, labilité émotionnelle, libido diminuée, impatience, pleurs, dysphémie, humeur euphorique, paranoïa, persévération, attaque de panique, crise de larmes, trouble de la lecture, difficulté d'endormissement , émoussement émotionnel, pensée anormale, perte de la libido, indifférence, insomnie de milieu</p>	<p>Manie, trouble panique, sensation de désespoir*, hypomanie</p>	
--	---	-------------------	--	---	---	--

<p>Troubles du système nerveux</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Très fréquents : sensations vertigineuses*, ataxie, trouble de l'équilibre. trouble de l'élocution ou du langage, paresthésies*. ▪ Fréquent : dysgueusie. ▪ Rares : céphalée, convulsion, hyperkinésie chez l'enfant. ▪ Très rares : convulsions dues à l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4). <p>Troubles oculaires</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Très fréquents : troubles visuels, diplopie. ▪ Fréquent : nystagmus. ▪ Rare : vision floue. ▪ Très rares : myopie, glaucome avec fermeture de l'angle (voir rubrique 4.4), douleur oculaire. <p>Troubles gastro-intestinaux</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fréquents : nausées, douleur abdominale. ▪ Très rares : diarrhée, vomissements. <p>Chez l'enfant ont été également rapportés les effets</p>	<p>Affections du système nerveux</p>	<p>Paresthésie, somnolence, sensation vertigineuse</p>	<p>Trouble de l'attention, trouble de la mémoire, amnésie, trouble cognitif, trouble mental, altération des capacités psychomotrices, convulsion, troubles de la coordination, tremblement, léthargie, hypoesthésie, nystagmus, dysgueusie, trouble de l'équilibre, dysarthrie, tremblement d'intention, sédation</p>	<p>de nuit, distractibilité, éveil matinal précoce, réaction de panique, élévation de l'humeur</p> <p>Diminution du niveau de conscience, état de grand mal épileptique, trouble du champ visuel, crises convulsives partielles complexes, trouble du langage, hyperactivité psychomotrice, syncope, trouble de la sensibilité, salivation, hypersomnie, aphasie, discours répétitif, hypokinésie, dyskinésie, sensation vertigineuse posturale,</p>	<p>Apraxie, trouble du rythme circadien du sommeil, hyperesthésie, hyposmie, anosmie, tremblement essentiel, akinésie, absence de réponse aux stimuli</p>	
---	---	--	---	--	---	--

<p>suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fréquence inconnue : hypersialorrhée. <p>Troubles hépatobiliaires</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Des augmentations des enzymes hépatiques ont été rapportées chez des patients recevant du topiramate seul ou en association à d'autres médicaments. Des cas isolés d'hépatite et d'insuffisance hépatique ont été rapportés au cours de polymédication comportant du topiramate. <p>Troubles de la peau et tissus sous-cutanés</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Rare : alopecie. ▪ Très rare : rash cutané. 				mauvaise qualité du sommeil, sensation de brûlure, perte de la sensibilité, parosmie, syndrome cérébelleux, dysesthésie, hypoguesie, stupeur, maladresse, aura, aguesie, dysgraphie, dysphasie, neuropathie périphérique, présyncope, dystonie, fourmillement		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Des cas d'oligohydrose (diminution de la transpiration) ayant été rapportés au cours de l'utilisation du topiramate, principalement chez des enfants, il est très important d'assurer une hydratation adéquate au cours du traitement (voir rubrique 4.4). ▪ Des cas isolés d'éruptions bulleuses et de réactions muqueuses incluant des cas de pemphigus, d'érythème polymorphe, de syndrome de Stevens-Johnson ou de syndrome de Lyell, le plus souvent lors de l'association à d'autres médicaments suspects. 	Affections oculaires		Vision trouble, diplopie, trouble de la vision	Diminution de l'acuité visuelle, scotome, myopie*, sensation anormale au niveau de l'œil*, sécheresse oculaire, photophobie, blépharospasme, larmoiement, photopsie,	Cécité unilatérale, cécité transitoire, glaucome, trouble de l'accommodation, altération de la vision binoculaire, scotome scintillant, œdème palpébral*, cécité	Glaucome à angle fermé*, maculopathie*, trouble des mouvements oculaires*

<p>Troubles rénaux et urinaires</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fréquent : néphrolithiase (voir rubrique 4.4). <p>Troubles de l'état général</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Très fréquent : fatigue*. ▪ Très rares : fièvre, sensation de malaise. 				mydriase, presbytie	nocturne, amblyopie	
	Affections de l'oreille et du labyrinthe		Vertige, acouphènes, douleur auriculaire	Surdité, surdité unilatérale, surdité neurosensorielle, g�ne auriculaire, altération de l'audition		
	Affections cardiaques			Bradycardie, bradycardie sinusale, palpitations		
	Affections vasculaires			hypotension orthostatique, hypotension, flush, bouffée vaso-motrice	Syndrome de Raynaud	
	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnée, épistaxis, congestion nasale, rhinorrhée, toux*	Dyspnée d'effort, hypersécrétion sinusienne paranasale, dysphonie		
	Affections gastro-	Nausée,	Vomissement,	Pancréatite,		

	intestinales	Diarrhée	constipation, douleur abdominale haute, dyspepsie, douleur abdominale, sécheresse buccale, gêne gastrique, paresthésie orale, gastrite, gêne abdominale	flatulence, reflux gastro- œsophagien, douleur abdominale basse, hypoesthésie orale, saignement gingival, distension abdominale, gêne épigastrique, abdomen sensible, hypersécrétion salivaire, douleur buccale, haleine odorante, glossodynie		
	Affections hépatobiliaires				Hépatite, Insuffisance hépatique	
	Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Alopécie, rash, prurit	Anhidrose, hypoesthésie faciale, urticaire, érythème, prurit généralisé, éruption maculaire, dyschromie cutanée, dermite allergique,	Syndrome de Stevens- Johnson*, érythème polymorphe*, odeur cutanée anormale, œdème périorbitaire*, urticaire localisé	Nécrolyse épidermique toxique*

				gonflement du visage		
	Affections musculo-squelettiques et systémiques		Arthralgie, spasmes musculaires, myalgie, contraction musculaire, faiblesse musculaire, douleur musculo-squelettique du thorax	Gonflement articulaire*, Raideur musculo-squelettique, douleur du flanc, fatigue musculaire	Sensation d'inconfort au niveau des membres*	
	Affections du rein et des voies urinaires		Néphrolithiase, pollakiurie, dysurie,	Calcul urinaire, incontinence urinaire, hématurie, incontinence, miction impérieuse, coliques néphrétiques, douleur rénale	Calcul urétéral, acidose tubulaire rénale*	
	Affections des organes de reproduction et du sein			Trouble de l'érection, dysfonctionnement sexuel		

Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue	Fièvre, asthénie, irritabilité, trouble de l'équilibre, sensation d'état anormal, malaise	Hyperthermie, soif, syndrome de type grippal*, asthénie, froideur périphérique, sensation d'ébriété, sensation de nervosité	Œdème du visage, calcinose	
Investigations	Diminution du poids	Prise de poids*	Présence de cristaux dans l'urine, test talon-orteil anormal, diminution du nombre de globules blancs, augmentation des enzymes hépatiques.	Bicarbonates sériques diminués	
Caractéristiques socio-environnementales			Difficulté d'apprentissage		

* identifié comme EI dans les cas spontanés rapportés après commercialisation. Sa fréquence était calculée à partir des données des essais cliniques.

Population pédiatrique

EI plus fréquemment rapportés (≥ 2 fois) chez l'enfant que chez l'adulte dans les études contrôlées en double aveugle incluent :

- Diminution de l'appétit

- Augmentation de l'appétit
- Acidose hyperchlorémique
- Hypokaliémie
- Comportement anormal
- Agression
- Apathie
- Insomnie initiale
- Idées suicidaires
- Troubles de l'attention
- Léthargie
- Trouble du rythme circadien du sommeil
- Sommeil de mauvaise qualité
- Larmolement augmenté
- Bradycardie sinusale
- Sensation anormale
- Troubles de la marche.

EI qui ont été rapportés chez l'enfant, mais pas chez l'adulte dans les études contrôlées en double aveugle incluent :

- Eosinophilie
- Hyperactivité psychomotrice
- Vertige

	<ul style="list-style-type: none"> • Vomissements • Hyperthermie • Pyrexie • Difficultés d'apprentissage. <p><u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u></p> <p>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 www.ansm.sante.fr.</p>
--	--

4.9 Surdosage

<p><u>Signes et symptômes :</u></p> <p>Des cas de surdosage allant jusqu'à 40g ont été rapportés avec le topiramate. Les signes d'une intoxication se manifestent principalement par une somnolence ou une confusion. Un état de mal épileptique a été rapporté dans des intoxications massives. Une acidose métabolique devra être recherchée (cf. rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et Précautions particulières d'emploi).</p> <p><u>Traitement :</u></p> <p>Si l'ingestion est récente et massive, l'administration de charbon activé ou un lavage gastrique pourront être proposés. Des mesures symptomatiques adaptées</p>	<p><u>Signes et symptômes</u></p> <p>Des surdosages ont été rapportés avec le topiramate. Les signes et symptômes incluent : convulsions, somnolence, troubles de l'élocution, vision trouble, diplopie, trouble de l'idéation, léthargie, troubles de la coordination, stupeur, hypotension, douleur abdominale, agitation, sensation de vertige et dépression. Dans la majorité des cas, les conséquences cliniques n'ont pas été graves, toutefois des décès ont été rapportés au cours de surdosages impliquant plusieurs médicaments dont le topiramate.</p> <p>Un surdosage en topiramate peut entraîner une acidose métabolique grave (voir rubrique 4.4).</p> <p><u>Traitement</u></p> <p>En cas de surdosage aigu, si l'ingestion est récente, l'estomac peut être immédiatement vidé par lavage gastrique ou par induction des vomissements. Il a été montré que le charbon activé absorbait le topiramate <i>in vitro</i>. Le traitement doit comporter des mesures symptomatiques appropriées et le patient doit être adéquatement hydraté. L'hémodialyse s'est montrée efficace pour éliminer le topiramate de l'organisme.</p>
--	--

doivent être mises en place et une bonne hydratation du patient doit être assurée. L'hémodialyse est efficace pour éliminer le topiramate ingéré mais l'expérience montre que cette méthode n'est habituellement pas nécessaire.	
DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE	
20/10/2006	20/09/2013



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

18 avril 2007

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 15/08/2002 (JO du 23/11/02)

EPITOMAX 15 mg, gélule

Boîte de 28 gélules (CIP : 348 305-1)

EPITOMAX 25 mg, gélule

Boîte de 28 gélules (CIP : 348 306-8)

EPITOMAX 50 mg, gélule

Boîte de 28 gélules (CIP : 348 307-4)

EPITOMAX 50 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 28 comprimés (CIP : 356 341-3)

EPITOMAX 100 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 28 comprimés (CIP : 356 344-2)

EPITOMAX 200 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 28 comprimés (CIP : 356 346-5)

Laboratoires JANSSEN-CILAG

Topiramate

Liste I

N03AX11

Date de l'AMM :

EPITOMAX 50 mg et EPITOMAX 200 mg comprimés pelliculés : 08/07/1996

EPITOMAX 100 mg comprimés pelliculés : 11/03/1997

EPITOMAX 15 mg, 25 mg et 50 mg gélule : 24/08/1998

Date des rectificatifs d' AMM :

3 mars 2003 : rectificatif d'AMM (épilepsie généralisée et partielle : monothérapie après échec d'un traitement antérieur chez l'adulte et l'enfant à partir de 2 ans).

27 avril 2004 : rectificatif d'AMM (extension d'indication au traitement de fond de la migraine)

Motif de la demande : Renouvellement de l'inscription de ces spécialités sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux.

Indications Thérapeutiques :

Chez l'adulte et l'enfant à partir de 2 ans dans le traitement des épilepsies généralisées et des épilepsies partielles :

- en monothérapie, après échec d'un traitement antérieur,
- en association aux autres traitements antiépileptiques quand ceux-ci sont insuffisamment efficaces.

EPITOMAX 25 mg et 50 mg gélules, et EPITOMAX 50 mg comprimés :
Adulte : traitement prophylactique de la crise migraineuse

Posologie : cf. R.C.P.

Données d'utilisation :

Selon les données IMS (cumul mobil annuel été 2006 fourni par le laboratoire), les spécialités EPITOMAX ont fait l'objet de 97 000 prescriptions. Elles ont principalement été prescrites dans l'épilepsie (41,2 %) et la migraine (37,1 %).

Réévaluation du Service Médical Rendu :

Le laboratoire a fourni des nouvelles données. Seules ont été prises en compte les données en rapport avec les indications, et référencées ci-dessous^{1,2,3}. Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions de l'avis précédent de la Commission de la Transparence (avis du 24/11/2004 et du 16/07/2003).

Les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{4,5,6}. Elles ne donnent pas lieu à modification de l'évaluation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la Transparence.

Le service médical rendu par ces spécialités reste important dans les indications de l'A.M.M.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'A.M.M.

Conditionnements : Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65 %.

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

¹ Guberman et al. Low dose topiramate in adults with treatment resistant partial-onset seizures. Acta Neurol Scand 2002 : 106 : 183-89.

² Jette et al. Topiramate add-on for drug-resistant partial epilepsy. Cochrane database of systematic reviews 2002, issue 3.

³ Peeters et al. A pooled analysis of adjunctive topiramate in refractory partial epilepsy. Acta Neurol Scand 2003 : 108 : 9-15.

⁴ Conférence de consensus, Prise en charge des épilepsies partielles pharmaco-résistantes. Texte de consensus. Mars 2004. ANAES, FFN et LFCE.

⁵ Collège des enseignants de neurologie. Epilepsie de l'enfant et de l'adulte. Référentiel national 30/08/2002.

⁶ Recommandations de l'ANAES, octobre 2002. prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant : aspects cliniques et économiques.

AVIS DE LA COMMISSION

24 novembre 2004

EPITOMAX 25 mg gélule
EPITOMAX 50 mg gélule
EPITOMAX 50 mg comprimé
Boîtes de 28

Laboratoires JANSSEN CILAG

Topiramate

Liste I

Date de l'AMM et de ses rectificatifs :

- 8 juillet 1996 : AMM initiale (forme 50 mg comprimé)
- 24 août 1998 : AMM initiale (forme gélule 25 et 50mg)
- 3 mars 2003 : rectificatif d'AMM (épilepsie généralisée et partielle : **monothérapie** après échec d'un traitement antérieur chez l'adulte et l'enfant **à partir de 2 ans**).
- 27 avril 2004 : rectificatif d'AMM (extension d'indication au traitement de fond de la migraine)

Motif de la demande : modification des conditions d'inscription avec demande d'inscription de ces spécialités sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés aux collectivités dans l'indication :

« traitement prophylactique de la crise migraineuse chez l'adulte ».

Secrétariat Général de la Commission de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

topiramate

1.2. Originalité

Néant.

1.3. Indications

- **Epilepsie**

Chez l'adulte et l'enfant à partir de 2 ans :

Traitement des épilepsies généralisées (crises cloniques, toniques, tonico-cloniques) et des épilepsies partielles (crises partielles avec ou sans généralisation).

- En monothérapie, après échec d'un traitement antérieur,
- En association aux autres traitements antiépileptiques quand ceux-ci sont insuffisamment efficaces.

- **Migraine (indication faisant l'objet de l'évaluation)**

Chez l'adulte

Traitement prophylactique de la crise migraineuse.

1.4. Posologie (dans l'indication migraine)

Le traitement doit débuter par 25 mg en une prise le soir pendant une semaine. La posologie sera ensuite augmentée de 25 mg/jour, par paliers d'une semaine. Lorsque le patient ne tolère pas l'adaptation posologique, des paliers de doses plus longs peuvent être utilisés.

La dose totale journalière recommandée dans le traitement prophylactique de la migraine est de 100 mg/jour administrés en 2 prises. Chez certains patients, une dose totale journalière de 50 mg/j peut être suffisante. La réponse clinique doit guider l'augmentation des doses.

Il n'y a pas de donnée concernant l'efficacité et la tolérance au-delà de 6 mois de traitement dans la prophylaxie des crises de migraine.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES (indication migraine)

2.1. Classement ATC (2004)

N	:	Système nerveux
O3	:	Antiépileptiques
AX	:	Autres antiépileptiques
11	:	Topiramate

2.2. Médicaments de comparaison

2.2.1 Médicaments ayant une indication dans le traitement de fond de la migraine :

- β bloquants :
 - o propranolol :
AVLOCARDYL 40 mg comprimé sécable et ses génériques
AVLOCARDYL LP 160 mg gélule à libération prolongée
 - o métoprolol :
SELOKEN LP 200 mg comprimé à libération prolongée
LOPRESSOR LP 200 mg comprimé pelliculé sécable à libération prolongée
- Spécialités à base de dihydroergotamine (per os) :
 - DIHYDROERGOTAMINE SANDOZ 3 mg comprimé (Référence)
 - TAMIK 3 mg capsule molle (générique)
 - DIHYDROERGOTAMINE SANDOZ 2 mg/ml sol buvable en gouttes
 - SEGLOR 2 mg/ ml Gé (générique)
 - TAMIK 2 mg/ml Gé (générique)
 - SEGLOR LYOC 5mg et SEGLOR 5mg gélule
- Méthysergide : DESERNIL -SANDOZ 1,65 mg comprimé
- Autres spécialités :
 - o oxétorone : NOCERTONE
 - o pizotifène : SANMIGRAN
 - o indoramine : VIDORA
 - o flunarizine : SIBELIUM (lorsque les autres thérapeutiques sont inefficaces ou mal tolérées)

2.2.2 Evaluation concurrentielle

Le premier en nombre de journées de traitement
SEGLOR 5 mg gélule

Le plus économique en coût de traitement
PROPRANOLOL RATIOPHARM 40 mg

Le dernier inscrit
VIDORA (JO du 03/09/1997 inscription en ville)

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

L'ensemble des spécialités indiquées dans le traitement de la migraine.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Quatre études cliniques ont été présentées dans le dossier déposé par le Laboratoire:

- 3 versus placebo, dont une à une posologie non retenue par l'AMM
- 1 versus placebo incluant un bras propranolol

Trois études ont donc été retenues.

- les 2 études versus placebo à la posologie retenue dans l'AMM : TOP MIGR 001 et TOP MIGR 002 (publication JAMA 2004 et Arch neurol 2004)
- l'étude versus placebo incluant un bras propranolol: TOP MIGR 003 (non publiée à ce jour).

3.1. Etudes versus placebo : TOP MIGR 001 (JAMA 2004¹) et TOP MIGR 002 (Arch of neurol 2004²)

3.1.1 Présentation générale

Les objectifs, la méthodologie, les critères d'inclusion et d'évaluation, la posologie ont été similaires dans ces 2 études.

Il s'agit d'études randomisées, en groupes parallèles, multicentriques, visant à évaluer sur 26 semaines de traitement l'efficacité et la tolérance de 3 doses de topiramate (50, 100 et 200mg) versus placebo dans le traitement prophylactique de la migraine.

Critères d'inclusion :

- patients âgés de 12 à 65 ans
- ayant une migraine selon les critères diagnostiques de l'International Headache Society (IHS) depuis au moins 6 mois
- dont la fréquence mensuelle des crises variait entre 3 et 12, mais n'ayant pas plus de 15 jours de céphalées pendant cette même période
- n'ayant pas été en échec de plus 2 traitements prophylactiques précédemment utilisés.

Critères d'évaluation :

- principal : fréquence moyenne mensuelle des « périodes de migraine »³ évaluée par la différence entre la fréquence moyenne mensuelle observée au cours de la période complète de double aveugle et la fréquence observée au cours de la période d'observation initiale des 28 jours sans traitement.
- secondaires : taux de répondeurs⁴, rapidité d'action, évolution de la fréquence des crises mensuelles, sévérité de la crise⁵, utilisation des traitements de crise.

1 BRANDES JL et al. Topiramate for migraine prevention : a randomized controlled trial. JAMA 2004 ; 25 ; 291 (8) : 965-73.

2 SILBERSTEIN SD et al. Topiramate in migraine prevention : results of a large controlled trial. ARCH NEUROL 2004; 61 :490-95.

3 Le critère utilisé n'est pas celui défini dans les guidelines. Une période de migraine a été définie par une période de 24 heures au cours de laquelle les symptômes de la migraine sont rapportés. Ainsi, en cas de persistance des symptômes plus de 24 heures, il a été considéré qu'il s'agissait d'une deuxième période de migraine.

4 La réponse au traitement est définie par une diminution d'au moins 50 % de la fréquence des crises par rapport à l'état initial.

5 Echelle de 1 à 3 (légère, moyenne, importante)

Seuls sont présentés ici les résultats du groupe topiramate 100 mg qui correspond à la posologie retenue par l'AMM.

3.1.2 Résultats de l'étude TOPMAT MIGR 001 (ARCH Neurol 2004)

Cette étude a inclus 487 patients, dont 117 dans le groupe placebo et 128 dans le groupe topiramate 100 mg.

Le nombre de crises de migraine par mois a été comparable entre les groupes au cours de la période initiale (5,5 crises).

Pendant les 6 mois de traitement, 46 patients sur 115 (40%) du groupe placebo et 42 patients sur 125 (33%) du groupe traité par topiramate 100 mg sont sortis d'essai. Ces sorties d'essai ont été liées dans 57% des cas à la survenue d'un effet indésirable pour le groupe traité par topiramate 100mg ; dans le groupe placebo le manque d'efficacité a été à l'origine de 45% des sorties d'essai.

Critère principal (population ITT) :

	Placebo N=115	Topiramate 100 N=125	p
Fréquence mensuelle moyenne des périodes de migraine en période initiale	5,6	5,4	
Fréquence mensuelle moyenne des périodes de migraine après traitement	4,6	3,3	
Réduction de la fréquence moyenne mensuelle des périodes de migraine *	0,8	2,1	p < 0,001

* méthode des moindres carrés

Le gain thérapeutique du traitement par topiramate 100 mg par rapport au placebo a été une réduction de 1,2 période de migraine par mois (méthode des moindres carrés).

Parmi les critères secondaires : le taux de répondeurs a été plus important dans le groupe traité par topiramate 100 mg (54%) que dans le groupe traité par placebo (23%).

Sur les autres critères secondaires, les résultats ont été en faveur du topiramate 100 mg par rapport au placebo :

- réduction absolue de 1,2 **crise de migraine** par mois
- réduction absolue de 1,7 jour nécessitant un traitement de secours
- réduction absolue de 1,7 **jour de migraine**

Tolérance :

Environ 20% des patients traités par topiramate 100mg sont sortis d'essai en raison d'un effet indésirable contre 10% dans le groupe placebo.

Quatre effets indésirables graves ont été rapportés dans le groupe placebo contre 3 dans le groupe topiramate 100 mg. Ces effets n'ont pas été considérés comme liés au traitement.

Les paresthésies ont été les effets indésirables les plus fréquents. Elles ont été ressenties par près de la moitié des patients du groupe topiramate 100 mg : 59/126 (46,8%, dont 6 sont sortis d'essai à cause de cet effet indésirable) contre 8 patients du groupe placebo (6,9%, dont 2 cas ont conduit à une sortie d'essai).

L'anorexie, une perte de poids (de l'ordre de 3,8%), une altération du goût, des troubles du langage, des difficultés de concentration ont été retrouvés plus fréquemment dans le groupe topiramate que dans le groupe placebo.

Parmi les autres effets indésirables, 1 cas de calcul rénal a été rapporté dans le groupe topiramate 100 mg (3 cas dans le groupe topiramate 200 mg) alors qu'aucun n'a été rapporté dans les groupes placebo ou topiramate 50 mg. Une confusion a été rapportée pour 2 patients du groupe topiramate 100 mg et 3 patients du groupe placebo; une douleur oculaire a été rapportée pour 1 patient du groupe topiramate 100mg.

3.1.3 Résultats étude TOPMAT MIGR 002 - JAMA :

Cet essai a inclus 483 patients dans 4 groupes de traitement dont 120 dans le groupe placebo et 122 dans le groupe topiramate 100mg. Avant randomisation, la fréquence moyenne mensuelle des crises a été de 5,5.

Le nombre de sorties d'essai a été comparable dans le groupe placebo (51/120, 42,5%) et dans le groupe topiramate 100 mg (57/120;47,5%). Les motifs de sorties d'essai ont été notamment :

- effet indésirable : 14/51 groupe placebo et 32/57 groupe topiramate 100 mg
- manque d'efficacité : 21/51 groupe placebo et 11/57 groupe topiramate 100 mg

Résultats sur le critère principal

	Placebo n=114	Topiramate 100 n =120	p
Fréquence mensuelle moyenne des périodes de migraine en période initiale	5,6	5,8	
Fréquence mensuelle moyenne des périodes de migraine après traitement	4,5	3,5	
Réduction de la fréquence moyenne mensuelle des périodes de migraine *	1,1	2,1	p = 0,008

*méthode des moindres carrés

Le gain thérapeutique du traitement par topiramate 100mg par rapport au placebo a été une réduction de 1 période de migraine par mois (méthode des moindres carrés).

Le topiramate 100 mg (TPM 100) a été supérieur au placebo sur les critères secondaires suivants :

- délai d'effet : une différence significative sur la réduction du nombre de périodes de migraine mensuelle a été observée dès le premier mois de traitement dans le groupe TPM 100 mg (p<0,05)
- proportion de répondeurs : 49% des patients groupe TPM 100 mg versus 23% groupe placebo (p< 0,001)

- réduction du nombre de jours mensuels avec migraine (2,6 jours dans le groupe TPM 100 contre 1,3 jour dans le groupe placebo $p < 0,001$)
- nombre de jours nécessitant un traitement de secours : réduction de 2,1 jours dans le groupe TPM 100 et de 1 jour dans le groupe placebo ($p = 0,01$)

Sur le critère « durée de la migraine » il n'a pas été montré de différence entre les groupe TPM 100 et placebo.

Il n'a pas été montré de différence entre les groupes topiramate 100 mg et placebo sur la durée de la migraine et sur la sévérité des symptômes associés de la migraine (nausées, photophobie, phonophobie).

Résultats de tolérance :

Les sorties d'essai pour effet indésirable ont été plus fréquentes dans le groupe traité par topiramate 100 mg (26%) que dans le groupe placebo (12%).

Deux cas graves ont été rapportés dans le groupe placebo et un cas grave (calcul rénal) a été rapporté dans le groupe topiramate 100mg.

Des paresthésies ont représenté l'effet indésirable le plus fréquent : à la dose de 100mg, la moitié des patients a rapporté cet effet contre 5% des patients du groupe placebo.

Une asthénie (14% versus 9%), une anorexie (13% versus 8%), des troubles de la concentration (10% versus 4%), des nausées (12%) ont également été plus fréquemment rapportés dans le groupe topiramate 100 que dans le groupe placebo.

Une perte de poids a été observée dans le groupe traité chez 11% des sujets contre 3% dans le groupe placebo.

Parmi les autres effets indésirables, une confusion a été rapportée chez 6% des patients du groupe topiramate contre 1% dans le groupe placebo.

3.2. Essai comparatif topiramate versus placebo ayant inclus un bras propranolol

Objectif principal de l'essai : évaluation de l'efficacité et la tolérance de 2 posologies de topiramate (100 et 200 mg/j) par rapport au placebo dans le traitement prophylactique de la migraine.

Objectifs secondaires :

- évaluation de la relation dose-effet du topiramate
- évaluation de l'efficacité relative du topiramate versus propranolol.
- évaluation de l'effet préventif du topiramate sur la qualité de vie des patients.

Méthodologie : essai randomisé, double aveugle en groupes parallèles topiramate versus placebo et incluant un bras propranolol.

La durée de traitement a été de 26 semaines (8 semaines de titration et 18 semaines à posologie fixe)

Critères d'inclusion :

- patients âgés de 12 à 65 ans
- ayant une migraine depuis au moins 12 mois (selon les critères de l'IHS)

- avec une fréquence des périodes de migraine comprise entre 3 et 12 et un maximum de 15 jours de migraine pendant la période de pré-inclusion sans traitement (28 jours).
- n'ayant pas été en échec de plus de 2 traitements prophylactiques précédemment utilisés

Traitements :

- Placebo
- Topiramate : 100 mg/ jour en 2 prises (paliers de 25 mg par semaine).
- Propranolol : 160 mg⁶ / jour en 2 prises (paliers de 20 mg par semaine).

Critères d'évaluation :

- principal: variation de la fréquence moyenne mensuelle des périodes de migraine, évaluée par la différence de fréquence au cours de la période complète de double aveugle et la période initiale sans traitement.
- secondaire : taux de répondeurs, rapidité d'action, évolution de la fréquence des crises mensuelle, consommation de traitements annexes, évaluation de la qualité de vie (SF 36, Migraine Specific Questionnaire Quality of life).

Résultats :

575 patients ont été randomisés. Le nombre de sorties d'essai a été comparable dans les 3 groupes : 31% dans le groupe placebo, 32% dans le groupe traité par topiramate 100 mg et 29% dans le groupe traité par propranolol.

Efficacité :

Critère principal:

	Placebo (n= 143)	Topiramate 100mg (n=139)	p (TPM100 vs placebo)	Propranolol 160mg/ j (n=143)	IC* (TPM / propranolol)
Fréquence mensuelle moyenne des périodes de migraine pendant la période initiale sans traitement	5,2	4,9		5,1	
Fréquence mensuelle moyenne des périodes de migraine pendant la période aveugle des 26 semaines.	4,3	3,4		ND	
Réduction de la fréquence mensuelle moyenne des période de migraine par rapport à l'état initial**	-0,8	-1,6	P=0,010	-1,6	[-0,58, 0,6]

*intervalle de confiance ** méthode des moindres carrés

Le topiramate 100 mg a réduit, par rapport au placebo, la fréquence mensuelle des **périodes de migraine** de 0,8 période.

Critères secondaires :

	Placebo (n=143)	Topiramate 100mg (n=139)	P (T100 vs placebo)	Propranolol 160 (n=143)	IC**
Réduction de la fréquence mensuelle moyenne des crises de migraine par rapport à l'état initial	-0,8	-1,1	NS	-1,3	[-0,30 ; 0,65]
Taux de répondeurs	22%	37%	P=0,010	43%	[-17% ; 6%]

⁶ Posologie RCP propranolol 40mg : de 1 à 3 comprimés par jour. Pour les formes à libération prolongée dosées à 160mg de propranolol, les doses pouvant varier d'un patient à l'autre et des doses inférieures à 160mg étant le plus souvent efficaces, il conviendra de débiter le traitement avec une forme à libération conventionnelle.

Jours de migraine*	-1,1	- 1,8	P=0,026	-2	[-0,59 ; 0,76]
Utilisation d'un traitement de crise (jour)*	-0,8	-1,5	P=0,029	-1,7	[-0,42 ; 0,72]

* exprimé en termes de réduction moyenne mensuelle entre la période de traitement et l'état initial.

** IC de la différence TPM 100mg moins propranolol

Comparaison topiramate 100 mg / placebo :

Une différence significative sur la fréquence des **périodes de migraine** mensuelles entre le groupe topiramate 100 et le placebo a été observée dès le 1^{er} mois de la phase de traitement. De même, le taux de répondeurs, le nombre de jours de migraine et l'utilisation d'un traitement de crise ont été améliorés sous topiramate 100 mg par rapport au placebo.

Il n'a pas été montré de différence sur la réduction du nombre de **crises** de migraine mensuelle entre le placebo et le topiramate 100 mg.

Considérant la durée et la sévérité des crises, il n'a pas été mis en évidence de différence entre les patients traités par placebo et les patients traités par topiramate 100 mg. De même, il n'a pas été mis en évidence de différence sur les symptômes associés de la migraine (phono/photophobie, nausées).

Concernant l'évaluation de la qualité de vie⁷ des patients traités, une différence en faveur du topiramate a été mise en évidence par rapport au placebo pour le questionnaire spécifique de la migraine (MSQ) mais pas pour le questionnaire SF36.

Comparaison topiramate 100mg / propranolol 160 mg

L'étude n'a pas été conçue pour évaluer la non-infériorité du topiramate par rapport au propranolol.

Tolérance :

Le nombre de sorties d'essai liés à un effet indésirable a été de 10% dans le groupe placebo, de 27% dans le groupe topiramate 100 mg et de 20% dans le groupe propranolol.

Incidence des effets indésirables

	placebo	Topiramate 100	Propranolol 160
paresthésies	6%	55%	12%
anorexie	6%	17%	3%
somnolence		5%	9%
insomnie	10%	7%	13%
perte de poids	1%	7%	0
prise de poids	3%	0	7%
nausées	8%	13%	13%
diarrhée	3%	11%	3%
trouble de la vision	2%	6%	2%
altération du goût	1%	5%	0

⁷ Il est mentionné dans les guidelines de l'EMA qu'aucune échelle n'était encore validée dans ce domaine.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sous topiramate ont été d'ordre neuropsychiatrique : des paresthésies (effet indésirable le plus fréquent, rapporté par environ 55 % des patients), des troubles de la concentration et une anorexie ont été plus fréquents sous topiramate que dans le groupe propranolol et que dans le groupe placebo.

Une altération du goût et de la diarrhée ont été rapportées plus fréquemment sous topiramate que sous propranolol ou placebo.

Une insomnie a été rapportée plus fréquemment dans le groupe traité par propranolol que dans le groupe topiramate (13% versus 7%), mais également par 10% des patients du groupe placebo.

Une prise de poids a également été plus fréquente chez les patients traités par propranolol (7%) que chez les patients du groupe placebo (3%) alors qu'une perte de poids était observée chez les patients traités par topiramate (7% contre 3% dans le groupe placebo).

Conclusion de l'étude :

Cette étude a permis de montrer la supériorité du topiramate sur le placebo sur la réduction de la fréquence des périodes douloureuses de migraine ; cet effet est modeste.

Entre le topiramate 100 et le placebo, il n' a pas été montré de différence sur la réduction du nombre de crises de migraine. Aucune différence n' a par ailleurs été montrée sur les symptômes associés de la migraine (phonophobie notamment).

Par rapport au comparateur actif, la non infériorité du topiramate par rapport au propranolol ne peut être affirmée. On peut cependant remarquer que les résultats observés sont du même ordre de grandeur.

Les effets indésirables notamment neuropsychiques du topiramate utilisé à la dose de 100 mg par jour, sont plus nombreux que sous propranolol. Des paresthésies sont rapportées par plus de la moitié des patients. Les sorties d'essai ont cependant été similaires entre les 2 groupes de traitements actifs.

3.3. Conclusion

Trois études de méthodologie correcte versus placebo ont montré la supériorité du topiramate utilisé à 100 mg par jour par rapport au placebo sur la réduction de la fréquence des périodes de migraine et le taux de répondeurs.

Le taux de patients répondeurs, définis comme ayant une diminution de la fréquence des crises d'au moins 50%, a été d'environ 50% dans 2 essais et de 37% dans le troisième. Le gain thérapeutique du topiramate en nombre de patients répondeurs a été de l'ordre 30% dans les 2 premiers essais et de 15% dans la troisième étude.

Une des 3 études incluait un bras propranolol: les résultats observés sur la réduction de la fréquence des périodes douloureuses de migraine sont comparables entre les 2 groupes topiramate 100 mg et propranolol 160 mg mais la méthodologie utilisée ne permet pas de conclure à la non infériorité du topiramate par rapport au propranolol.

Les effets indésirables du topiramate rapportés sont de même nature que ceux connus lors de l'utilisation de la spécialité dans l'épilepsie et sont notables : effets neuropsychiques, anorexie et perte poids. La fréquence des effets indésirables dans le groupe propranolol est inférieure à celle du groupe topiramate.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

La migraine est une affection douloureuse qui se traduit par un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie.

L'effet du topiramate dans la prévention des crises de migraine est établi. Le gain thérapeutique exprimé en termes de patients répondeurs a varié entre 15 et 30% en fonction des études. Les effets indésirables, notamment neuropsychiques, ont été notables. Le rapport efficacité/effets indésirables est considéré comme moyen.

Le topiramate est une alternative aux traitements de fond de la migraine.

Le niveau de service médical rendu par le topiramate dans le traitement prophylactique de la migraine est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

EPITOMAX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport au propranolol mais permet d'élargir la gamme des thérapeutiques disponibles dans le traitement de fond de la migraine.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Les recommandations de l'ANAES (2002) sur le traitement de fond de la migraine préconisent l'instauration d'un traitement prophylactique dès lors qu'un handicap familial, social et professionnel est présent. Celui-ci est la résultante de plusieurs paramètres liés aux crises et aux traitements des crises : fréquence et/ou sévérité des crises de migraine ; efficacité des traitements de crise.

L'instauration d'un traitement de fond est également recommandée pour éviter un abus médicamenteux des traitements de crise (défini comme une utilisation depuis plus de 3 mois de 6 à 8 prises de traitements de crise).

Le choix de la spécialité dans l'arsenal thérapeutique est lié aux caractéristiques des crises (durée, fréquence, handicap..), du traitement (effets indésirables) et du patient (pathologie et traitements concomitants, grossesse...)

Dans la stratégie thérapeutique de l'ANAES, sont recommandés⁸ :

⁸ Il est précisé « aucune molécule n'a démontré de supériorité d'efficacité par rapport aux autres (grade A). Le choix du traitement repose donc sur les effets indésirables, les contre-indications, les interactions et les éventuelles pathologies associées du patient »

- en première intention : propranolol, métoprolol, oxétorone⁹, amytriptiline (hors AMM)
- en seconde intention : pizotifène, flunarizine, valproate de sodium, gabapentine (hors AMM), indoramine.

Des thérapeutiques non médicamenteuses (relaxation, rétrocontrôle) peuvent également être envisagées.

Au regard des essais présentés, des données de pharmacovigilance sur la spécialité depuis sa mise sur le marché (dans le traitement de l'épilepsie même si les doses sont supérieures) et des alternatives médicamenteuses disponibles, la Commission considère que l'intérêt thérapeutique d'EPITOMAX se situe particulièrement dans la population des patients ayant une contre-indication ou une intolérance aux bêtabloquants (propranolol ou métoprolol) qui représentent un des traitements de référence dans la prévention des crises de migraine et pour lesquels le recul d'évaluation, en pratique, est important.

L'instauration du traitement par EPITOMAX doit être progressive. La posologie est de :

- 25 mg en une prise le soir pendant une semaine puis
- augmentation de 25 mg/jour, par paliers d'une semaine qui peuvent être prolongés en fonction de la tolérance du patient.
- le dose d'entretien est de 100 mg/jour administrés en 2 prises mais une dose de 50 mg/j peut être suffisante.

Bien que la posologie recommandée dans le traitement de la migraine soit inférieure à celle du traitement de l'épilepsie, les effets indésirables du topiramate conduisent à recommander :

- une hydratation suffisante (risque de lithiase rénale),
- une surveillance ophtalmologique (survenue de myopie aiguë),
- un suivi neuropsychique,
- un suivi de la courbe de poids, (risque de perte de poids)

Il n'y a pas de donnée concernant l'efficacité et la tolérance du topiramate au delà de 6 mois de traitement dans la prophylaxie des crises de migraine.

4.4. Population cible dans l'indication migraine

La population cible d'EPITOMAX dans la migraine est estimée à partir des hypothèses suivantes :

- une prévalence de la migraine comprise entre 12% et 17% chez les sujets de plus de 18 ans,
- une population d'environ 46 millions de personnes de plus de 18 ans (INED 2004);

Les critères fondant l'instauration d'un traitement de fond sont multiples et peuvent être croisés chez un même patient. Au regard des enquêtes réalisées, on estime que parmi les patients migraineux (5,5 à 7,8 millions) environ un quart seraient

9 la Nocertone (oxétorone) a obtenu une AMM le 14/10/1974. Cette spécialité est commercialisée en France et en Belgique.

susceptibles de bénéficier d'un traitement de fond soit environ entre 1,3 et 2 millions de patients.

Remarques:

- 1) En l'absence de donnée, le nombre de patients ayant une contre-indication ou une intolérance au propranolol ou au métoprolol ne peut être quantifié.
- 2) A partir de l'analyse des ventes de spécialités antimigraineuses et d'enquêtes épidémiologiques, il apparaît que le nombre de personnes effectivement traitées en prophylaxie de la crise de migraine serait nettement inférieur à cette estimation et de l'ordre de 250 000 à 300 000 personnes.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'extension d'indication « Traitement prophylactique de la crise migraineuse » chez l'adulte et à la posologie de l'AMM .

4.5.1 Conditionnement

Le traitement de fond de la migraine doit être maintenu pendant au moins 6 mois.
Le conditionnement proposé apparaît adapté aux conditions de prescription.

4.5.2 Taux de remboursement : 65%

AVIS DE LA COMMISSION

16 juillet 2003

EPITOMAX 15 mg, gélule

EPITOMAX 25 mg, gélule

EPITOMAX 50 mg, gélule

Boîtes de 28

EPITOMAX 50 mg, comprimé pelliculé

EPITOMAX 100 mg, comprimé pelliculé

EPITOMAX 200 mg, comprimé pelliculé

Boîtes de 28

Laboratoire JANSSEN-CILAG

Topiramate

Liste I

Date des AMM et rectificatifs :

- 8 juillet 1996 pour EPITOMAX 50 et 200mg comprimé pelliculé
- 11 mars 1997 pour EPITOMAX 100mg comprimé pelliculé
- 24 août 1998 pour EPITOMAX 15, 25 et 50mg, gélule
- 3 mars 2003 : rectificatif d'AMM pour les différentes spécialités (modification de l'indication et de la population (inclusion des enfants de 2 à 4 ans)).

Motif de la demande : Modification des conditions d'inscription pour modification d'indication : « traitement des crises d'épilepsie généralisées et partielles en monothérapie après échec d'un traitement antérieur chez l'adulte et l'enfant à partir de 2 ans » .

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif : topiramate

1.2. Indications

Chez l'adulte et l'enfant **à partir de 2 ans** :

Traitement des épilepsies généralisées (crises cloniques, toniques, tonico-cloniques) et des épilepsies partielles (crises partielles avec ou sans généralisation) :

.En monothérapie, après échec d'un traitement antérieur,

.En association aux autres traitements antiépileptiques quand ceux-ci sont insuffisamment efficaces.

1.3. Posologie

Dans le traitement en monothérapie après échec d'un traitement antérieur :

- Chez l'adulte et le sujet âgé (ne présentant pas d'insuffisance rénale)

La dose recommandée pour l'utilisation du topiramate en monothérapie est de 100 mg par jour.

Commencer le traitement avec une dose de 25 mg le soir pendant une semaine.

La posologie doit être progressivement augmentée de 25 ou 50 mg par jour administrés en 2 prises, par paliers d'une ou deux semaines.

La dose journalière maximale recommandée est de 500 mg.

Certains patients présentant des formes réfractaires d'épilepsie ont toléré des doses de 1000 mg/jour de topiramate en monothérapie.

- Chez l'enfant à partir de 2 ans :

Commencer le traitement avec une dose de 0,5 à 1 mg/kg/jour en une prise le soir pendant une semaine, puis augmenter la dose de 0,5 à 1 mg/kg/jour, en 2 prises, par paliers d'une à deux semaines.

La dose journalière totale recommandée en monothérapie est de 3 à 6 mg/kg.

Cf RCP.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2002)

N	:	Système nerveux
O3	:	Antiépileptiques
AX	:	Autres antiépileptiques
11	:	Topiramate

2.2. Médicaments de comparaison

2.2.1 Antiépileptiques indiqués en seconde intention après échec d'un traitement antérieur

- Epilepsies généralisées :

Après échec d'une ou plusieurs monothérapies (LAMICTAL ou DEPAKINE), le choix se fait entre EPITOMAX et une association avec deux des 3 antiépileptiques précédents.

- Epilepsies partielles :

Après échec d'une monothérapie de première intention, le choix se fait entre monothérapie de substitution (EPITOMAX) ou bithérapie (incluant les antiépileptiques de première intention et GABITRIL indiqué uniquement en association).

Parmi les antiépileptiques, le topiramate est seul indiqué en monothérapie après échec d'un traitement antérieur.

2.2.2 Médicaments à même visée thérapeutique

L'ensemble des antiépileptiques.

2.2.3 Evaluation concurrentielle

- le premier en nombre de journées de traitement:
(acide valproïque) DEPAKINE
- le plus économique en coût de traitement :
La spécialité ne peut être précisée du fait des variations des posologies inter et intra-individuelles au cours de la maladie.
- le dernier inscrit :
(oxcarbazépine) TRILEPTAL, suspension buvable (JO 25/06/2003)

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Etude comparative topiramate/valproate/carbamazépine

Etude multicentrique randomisée double aveugle comparant en monothérapie de première intention 2 posologies de topiramate (TPM 100 et 200mg/ jour) au valproate de sodium (VPA, 1 250mg/jour) et à la carbamazépine (CBZ, 600mg/jour) chez des sujets ayant une épilepsie récemment diagnostiquée.

Critères d'inclusion, notamment :

- Patients de 6 ans et plus (poids > 30kg)

- diagnostic d'épilepsie récent avec au moins 1 crise non provoquée dans les 3 mois précédant l'inclusion
- absence de traitement par un médicament antiépileptique ou traitement en monothérapie de durée inférieure à 6 semaines.

Les patients étaient répartis en deux groupes en fonction du choix de traitement initial du prescripteur, acide valproïque ou carbamazépine. Au sein de chacun de ces 2 groupes les patients étaient randomisés en 3 bras : topiramate 100mg, topiramate 200mg ou traitement choisi initialement (acide valproïque ou carbamazépine).

621 patients ont été inclus dans l'essai.

La période de double aveugle sur laquelle porte les résultats présentés comprenait :

- une phase de titration (28 jours pour le TPM 100 et 35 jours pour le TPM 200mg)
- une phase de traitement à posologie constante d'au moins 6 mois après randomisation du dernier patient.

3.1. Efficacité

3.1.1 Analyse et critères :

Première analyse : comparaison TPM 100 et TPM 200

Critère : délai avant la première crise

N.B : les résultats sur ce critère entre TPM 100 et TPM 200 fondent les comparaisons faites sur la deuxième analyse.

Deuxième analyse : comparaison TPM / Traitements de référence

Critères :

- délai avant sortie d'essai (critères de sortie retenus : inefficacité, effets indésirables/décès, perdus de vue, choix du patient)
- délai avant la première crise
- patients sans crise au cours des 6 derniers mois de traitement.

3.1.2 Résultats :

Dans la population en ITT (613 patients), le temps médian de traitement des patients a été de 244 jours et 62% des patients ont été traités pendant au moins 6 mois.

Première analyse : délai avant première crise :

	Traitement initial CBZ		Traitement initial VPA	
	TPM 100mg (n= 128)	TPM 200mg (n= 126)	TPM 100mg (n= 73)	TPM 200mg (n= 69)
Temps médian avant la première crise (jours)	225	323	373	179

Il n'est pas mis en évidence de différence entre les dosages 100 et 200mg de topiramate sur le délai avant première crise.

Le temps médian avant la première crise pour les patients des groupes traités par VPA et CBZ n'est pas précisé.

Deuxième analyse :

Aucune différence significative n'ayant été démontrée entre les 2 dosages dans l'analyse initiale, l'analyse secondaire a été réalisée en regroupant les résultats des 2 dosages TPM 100/200mg.

Délai avant sortie d'essai,

47% des patients traités par TPM 100mg ou TPM 200mg, 46% par CBZ et 47% des patients traités par VPA ont été traités au delà de 6 mois.

	TPM 100/200mg (n= 264)	CBZ 600mg/j (n= 126)	TPM 100/200mg (n= 145)	VPA 1250mg/j (n= 78)
Délai avant sortie d'essai (jours)	610	434	378	308

Il n'est pas mis en évidence de différence entre le topiramate et les traitements de référence sur le délai avant sortie d'essai.

Motifs et fréquence des sorties d'essai :

	TPM 100mg (n= 210)	TPM 200mg (n= 199)	VPA 1250mg/j (n= 78)	CBZ 600mg/j (n= 126)
Sorties d'essai	91 (43%)	95 (48%)	43 (55%)	56 (44%)
Effets indésirables	40 (19%)	55 (28%)	18 (23%)	32 (25%)
Inefficacité	23 (11%)	18 (9%)	9 (12%)	10 (8%)
Choix du sujet	18 (9%)	16 (8%)	9 (12%)	7 (6%)
Perdus de vue	8 (4%)	5 (3%)	6 (8%)	7 (6%)

Patients sans crise

Nombre de patients sans crise sur les 6 derniers mois de traitement en double aveugle:

	TPM 100mg (n= 210)	TPM 200mg (n= 199)	VPA 1250mg/j (n= 78)	CBZ 600mg/j (n= 126)
Patients sans crise	102 (48,6%)	88 (44,2%)	34 (43,6%)	56 (44,4%)

3.2. Effets indésirables

Le pourcentage de patients sortis d'essai pour effets indésirables a été comparable dans chacun des groupes TPM (100mg + 200mg), VPA et CBZ (environ 25%). La fréquence des effets indésirables a été également comparable entre les 3 groupes mais le profil de tolérance reste spécifique à chaque spécialité.

Les effets indésirables liés au TPM sont dose-dépendants et les sorties d'essai pour effet indésirable ont été moins fréquentes sous TPM 100mg que sous TPM 200mg (19% versus 28%);

Effets indésirables neuropsychiques plus fréquemment observés (en %) sous TPM :

	TPM 100mg (n= 210)	TPM 200mg (n= 199)	CBZ (n= 126)	VPA (n= 78)
Paresthésies	25%	33%	4%	3%
Anorexie	11%	14%	5%	4%
Dépression	8%	11%	4%	3%
Insomnie	10%	7%	3%	1%
Nervosité	7%	9%	2%	-

Un effet indésirable neuropsychique était à l'origine de 80% des sorties d'essai pour le groupe TPM (76 patients sur 95 sortis d'essai).

Dans le groupe traité par CBZ, 34% des sorties d'essai pour effet indésirable étaient liées à un rash et 34% à un effet indésirable gastro-intestinal.

Dans le groupe traité par VPA, l'alopecie, la prise de poids, le tremblement ont constitué les motifs les plus fréquents de sorties d'essai.

Des effets indésirables graves ont été observés pour 7,8% des patients (32/410) du groupe TPM (aggravation des crises, confusion, dépression).

Dans le groupe traité par VPA, des effets indésirables graves ont été observés chez 4 sujets (5%) : aggravation des crises, carcinome rénal et cérébral.

Dans le groupe traité par CBZ, 8 sujets (6%) ont eu des effets indésirables graves : effets gastro-intestinaux, aggravation des crises, hypertension.

3.3. Conclusion

Il n'a pas été montré de différence en termes d'efficacité ou de fréquence d'effets indésirables entre le traitement par topiramate, et les traitements de référence, carbamazépine ou valproate.

Les effets indésirables neuropsychiques sont plus fréquents sous TPM qu'avec les traitements de comparaison et sont à l'origine de la majorité des arrêts de traitement.

Le pourcentage de patients sans crise sur les 6 derniers mois de traitement en mono thérapie varie entre 43 et 48% entre les différents groupes.

La fréquence des sorties d'essai est comparable entre les 3 traitements (de l'ordre de 50%).

Par ailleurs, les données d'efficacité et de tolérance chez les enfants de moins de 6 ans traités par TPM sont peu nombreuses.

Les troubles du langage n'ont pas été étudiés spécifiquement. Si ils ne sont pas, dans l'étude, observés plus fréquemment que dans les groupes de traitements de référence, ils constituent en pratique un effet indésirable notable.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les diverses formes d'épilepsies sont des affections graves pouvant entraîner une altération marquée de la qualité de vie.

L'efficacité du topiramate en monothérapie dans le traitement de l'épilepsie est établie. Les effets indésirables neuropsychiques sont fréquents : troubles cognitifs et dépression notamment.

Le rapport efficacité/effets indésirables du topiramate est important.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif de seconde intention, utilisé en mono-thérapie ou en association à un autre traitement antiépileptique après échec d'un traitement antérieur.

Dans le cadre de la monothérapie de seconde intention, les alternatives thérapeutiques sont peu nombreuses pour le traitement des enfants de 2 à 12 ans : (valproate de sodium (2 à 12ans), carbamazépine et oxcarbazépine (à partir de 6 ans) indiqués en première intention).

Chez l'adulte, le valproate de sodium et la lamotrigine constituent les alternatives de monothérapie de large spectre dans le traitement des épilepsies généralisées mais sont indiquées en première intention. Pour le traitement des épilepsies partielles, les alternatives en monothérapie sont plus nombreuses mais la pharmacorésistance plus élevée.

Le niveau de Service Médical Rendu par EPITOMAX est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Dans le cadre de son extension d'indication, EPITOMAX élargit la gamme des antiépileptiques de large spectre indiqués en monothérapie : Amélioration du Service Médical Rendu modeste (niveau III) dans la prise en charge actuelle des enfants épileptiques à partir de 2 ans.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Il n'a pas été retrouvé de référentiels français pour le traitement de l'épilepsie. Les recommandations internationales sont peu nombreuses.

Les essais cliniques comparant les différents médicaments antiépileptiques entre eux sont peu nombreux et les éléments de preuve permettant d'établir un choix rationnel en termes d'efficacité entre les différents médicaments dans une même forme d'épilepsie sont insuffisants.

En effet le choix du traitement dépend des caractéristiques du syndrome épileptique et des particularités du patient.

Le traitement est initié en monothérapie. En cas d'échec (réponse insuffisante, effets indésirables entraînant un arrêt de traitement) malgré une posologie et une observance adéquate du traitement, une monothérapie de seconde intention peut être instaurée progressivement.

Une bithérapie peut également être envisagée à ce stade. Le choix entre la monothérapie substitutive ou l'association est guidé par les caractéristiques du syndrome épileptique ; le maintien d'une monothérapie peut être préféré car elle limite le risque d'interactions médicamenteuses et facilite l'observance au traitement. La polythérapie est alors réservée à l'échec de deux ou plusieurs monothérapies successives.

Si la suppression des crises est obtenue après addition d'un antiépileptique, le passage progressif à une monothérapie avec le dernier traitement introduit est envisageable.

Place d'EPITOMAX :

Dans le traitement des épilepsies généralisées (crises toniques, cloniques ou tonicocloniques) ou partielles, la place du topiramate se situe en seconde intention, soit en monothérapie substitutive après échec d'une ou plusieurs premières monothérapies, soit en association avec un autre antiépileptique.

- ◆ En monothérapie chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans :

Dans les crises généralisées EPITOMAX représente une alternative de seconde intention après échec des traitements de première intention : valproate de sodium et lamotrigine.

Dans les crises partielles, EPITOMAX représente une alternative après échec au traitement par : carbamazépine, oxcarbazépine, lamotrigine et gabapentine indiqués en monothérapie de première intention.

- ◆ En monothérapie chez l'enfant de 2 à 12 ans :

EPITOMAX représente une alternative de seconde intention après échec au traitement par valproate, carbamazépine ou oxcarbazépine (à partir de 6 ans) en fonction du type de crise.

Le topiramate n'est pas indiqué dans l'épilepsie de type « absence ».

Modalités de traitement :

- La posologie d'entretien sera installée progressivement selon le schéma défini dans l'AMM.

Les effets indésirables du topiramate conduisent à recommander :

- une hydratation suffisante (risque de lithiase rénale),
- une surveillance ophtalmologique (survenue de myopie aiguë),
- un suivi neuropsychique,
- un suivi de la courbe de poids, en particulier chez l'enfant en croissance (risque de perte de poids)

Interactions avec les autres médicaments antiépileptiques :

Une modification de RCP récente introduit une précaution d'emploi (risque de survenue d'hyperammoniémie ou d'encéphalopathie) avec surveillance lors de l'association avec le valproate de sodium.

Le taux plasmatique des autres antiépileptiques dits « classiques » (phénytoïne, phénobarbital, primidone, carbamazépine), n'est pas modifié (sauf occasionnellement pour la phénytoïne pour laquelle il conviendra de surveiller le taux plasmatique) lors de l'introduction du TPM.

Le taux plasmatique du TPM est diminué lors d'association avec des antiépileptiques inducteurs enzymatiques ; un ajustement des doses du topiramate est alors nécessaire.

4.4. Population cible

La population cible d'EPITOMAX est estimée à partir des hypothèses suivantes :

- nombre de personnes, âgées de 2 ans et plus : 58 101 416 au 1^{er} janvier 2003,
- prévalence de l'épilepsie comprise entre 5% et 7% dans la population générale,
- réponse à la monothérapie de première intention : 60 à 70 %.

La population cible correspondant au traitement en monothérapie de seconde intention n'a pas été individualisée et est incluse, comme pour l'avis précédent (Avis EPITOMAX du 17/02/1999) dans la population globale des patients traités après échec (soit en monothérapie substitutive, soit en association) d'un traitement de première intention.

La population cible des enfants de 2 à 4 ans incluse dans le nouveau libellé d'indication est faible (estimée inférieure à 2 500 patients).

Sur ces bases, la population cible totale d'EPITOMAX serait comprise entre 115 000 et 160 000 patients.

AVIS DE LA COMMISSION

24 avril 2002

Examen des spécialités inscrites pour une durée de trois ans

par arrêté du 9 août 1999 - (J.O. du 15 août 1999)

EPITOMAX 15 mg, gélule

EPITOMAX 25 mg, gélule

EPITOMAX 50 mg, gélule

Boîte de 28

topiramate

Laboratoires JANSSEN-CILAG S.A.

Liste 1

AMM : 24/08/1998, modifiée

30/11/1999 (posologie et mises en garde)

04/03/2002 (mises en garde et précautions d'emploi, effets indésirables)

Demande de renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux

Renouvellement conjoint des spécialités :

EPITOMAX 50 mg, comprimé pelliculé

EPITOMAX 100 mg, comprimé pelliculé

EPITOMAX 200 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 28

Renouvellement d'inscription à compter du 15 mars 2001 (JO 11 mai 2001)

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS - Unité de la Transparence

1 - CARACTERISTIQUES DU MÉDICAMENT

1.1 Principe actif : topiramate

1.2 Indications thérapeutiques :

Chez l'adulte et l'enfant de plus de 4 ans :

En association aux autres traitements antiépileptiques quand ceux-ci sont insuffisamment efficaces :

- Traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cliniques.
- Traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation.

1.3 Posologie et mode d'administration

Chez l'adulte et le sujet âgé :

Il est conseillé de commencer le traitement à faible dose et d'augmenter ensuite progressivement la posologie jusqu'à atteindre la dose efficace.

Commencer le traitement avec une dose de 25 à 50 mg en une prise le soir pendant une semaine, puis augmenter la dose de 25 à 50 mg par jour jusqu'à 100mg par jour, en 2 prises par paliers d'une ou deux semaines.

La dose efficace minimale est de 200 mg par jour

La dose d'entretien habituelle est comprise entre 200 mg et 600 mg par jour, en deux prises, au cours ou en dehors des repas.

La réponse clinique (c'est à dire contrôle des crises, absence d'effets secondaires) doit guider l'augmentation de la dose. Chez certains patients, une dose unique journalière peut suffire.

Chez l'enfant à partir de 4 ans :

En raison du risque de fausse-route, la forme comprimé n'est pas adaptée à l'enfant de moins de 6 ans.

Commencer le traitement avec une dose de 1 à 3 mg/kg/jour en une prise le soir ou deux prises par jour pendant une semaine, puis augmenter la dose de 1 à 3 mg/kg/jour, en 2 prises, par paliers d'une à deux semaines.

La réponse clinique doit guider l'augmentation de la dose.

La dose journalière totale recommandée est de 5 à 9 mg/kg en 2 prises. Toutefois la posologie optimale peut être jusqu'à 50% plus élevée chez l'enfant que chez l'adulte en raison d'une clairance en moyenne 50% plus élevée

Modalités d'arrêt du traitement

L'arrêt du traitement doit se faire de manière progressive

2 – RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Avis de la Commission du 22 janvier 1997 (forme comprimé 50 et 200mg)

Compte tenu du rapport bénéfice/risque et de la stratégie thérapeutique recommandée, TOPIRAMATE JANSSEN CILAG 50mg et 200mg n'apporte pas d'amélioration du Service Médical Rendu par rapport à SABRIL, NEURONTIN et LAMICTAL pour lesquels une amélioration du service médical rendu de niveau II avait été reconnue par rapport aux antiépileptiques classiques de première intention.

Avis de la Commission du 17 février 1999

(extension d'indication dans le traitement de l'épilepsie partielle chez l'enfant à partir de 4 ans et des crises généralisées tonico-cloniques de l'enfant à partir de 4 ans et de l'adulte, en addition aux autres antiépileptiques, lorsque ceux-ci sont insuffisamment efficaces)

Essentiellement du fait de ses faibles interactions pharmacocinétiques, EPITOMAX apporte une amélioration modeste du service médical rendu de niveau III par rapport aux autres antiépileptiques chez l'enfant.

3 - MÉDICAMENTS COMPARABLES

3.1 Classement dans la classification ATC

N	:	Système nerveux
O3	:	Antiépileptiques
AX	:	Autres antiépileptiques
11	:	Topiramate

3.2 Médicaments de la même classe pharmaco-thérapeutique

Antiépileptiques indiqués en deuxième intention en association dans le traitement des crises partielles ou généralisées :

- lamotrigine (LAMICTAL) à partir de 2 ans
- gabapentine (NEURONTIN) à partir de 3 ans
- tiagabine (GABITRIL) à partir de 12 ans
- oxcarbazépine (TRILEPTAL) à partir de 6 ans

- vigabatrin (SABRIL)* à partir de 10 kg

*indiqué en association avec un autre traitement antiépileptique, dans le traitement des épilepsies partielles résistantes, avec ou sans généralisation secondaire, lorsque toutes les autres associations thérapeutiques appropriées se sont révélées insuffisantes ou mal tolérées.

3.3 Médicaments à même visée thérapeutique

Les antiépileptiques.

3.4 Evaluation concurrentielle

Médicaments de comparaison :

3.4.1 le premier en nombre de journées de traitement:
valproate de sodium (DEPAKINE)

3.4.2 le plus économique en coût de traitement médicamenteux:
La spécialité ne peut être précisée du fait des variations des posologies inter et intra-individuelles au cours de la maladie.

3.4.3 le dernier inscrit :
tiagabine (GABITRIL 2,5 mg) (JO 12/01/2002)

4 – REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

Dans le cadre du suivi de pharmacovigilance d'EPITOMAX, les troubles neuropsychiques observés chez l'adulte et chez l'enfant restent les effets indésirables les plus fréquemment rapportés.

Des cas de myopie aiguë associée à un glaucome à angle fermé ont été rapportés. Les symptômes surviennent généralement dans le premier mois suivant l'instauration du traitement.

Des augmentations des enzymes hépatiques, des cas isolés d'hépatite et d'insuffisance hépatique ont été rapportés.

5 - DONNEES CONSTATEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Les spécialités EPITOMAX 50, 100 et 200 mg comprimé (commercialisées depuis avril 1998) et EPITOMAX 15 et 25 mg gélule (commercialisées depuis novembre 2000) ne sont pas suffisamment prescrites pour figurer dans les panels de prescription.

La spécialité EPITOMAX 50mg gélule n'est pas commercialisée.

La Commission ne dispose pas d'autres données de prescription.

6 - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1 Réévaluation du Service médical rendu

Les diverses formes d'épilepsies sont des affections graves pouvant entraîner une altération marquée de la qualité de vie.

Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif en association à un autre traitement antiépileptique.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le niveau de Service Médical Rendu est important .

6.2 Recommandations de la Commission de la Transparence

6.3.1 Avis favorable au maintien de l'inscription dans toutes les indications et posologies de l'AMM.

6.3.2 Taux de remboursement : 65 %

AVIS DE LA COMMISSION

22 novembre 2000

Examen des spécialités inscrites pour une durée de trois ans

par arrêté du 6 mars 1998 - (J.O. du 15 mars 1998)

EPITOMAX 50 mg, comprimé pelliculé
EPITOMAX 100 mg, comprimé pelliculé
EPITOMAX 200 mg, comprimé pelliculé
(Boîtes de 28)

Laboratoires JANSSEN-CILAG

Topiramate

Liste I

Date des AMM: 8 juillet 1996 pour EPITOMAX 50 et 200mg comprimé pelliculé
 11 mars 1997 pour EPITOMAX 100mg comprimé pelliculé

Demande de renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux

I - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Principe actif

Topiramate

Indications

-Chez l'adulte

- en association aux autres traitements antiépileptiques quand ceux-ci sont insuffisamment efficaces
- Traitement des épilepsies généralisées: crises cloniques, toniques, tonico-cloniques.
- Traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation.

-Chez l'enfant de plus de 4 ans:

- en association aux autres traitements antiépileptiques quand ceux-ci sont insuffisamment efficaces:
- Traitement des épilepsies généralisées: crises cloniques, toniques, tonico-cloniques.
- Traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation.

Posologie

Cf RCP

II - RAPPEL DES CONDITIONS D'INSCRIPTION ET DES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis de la Commission du 5 février 1997

Compte tenu du rapport bénéfice/risque et de la stratégie thérapeutique recommandée, EPITOMAX 50 mg et 200 mg n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à SABRIL, NEURONTIN et LAMICTAL pour lesquels une amélioration du service médical rendu de niveau II avait été reconnue par rapport aux antiépileptiques classiques de première intention.

Avis de la Commission du 21 mai 1997

EPITOMAX 100 mg partage le service médical rendu par EPITOMAX 50 mg et 200 mg.

Avis de la Commission du 17 février 1999

extension d Indication dans le traitement de l'épilepsie partielle chez l'enfant à partir de 4 ans et des crises généralisées tonico-cloniques de l'enfant à partir de 4 ans et de l'adulte, en addition aux autres antiépileptiques, lorsque ceux-ci sont insuffisamment efficaces

Essentiellement du fait de ses faibles interactions pharmacocinétiques, EPITOMAX apporte une amélioration modeste du service médical rendu de niveau III par rapport aux autres antiépileptiques chez l'enfant.

III - MÉDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

Classement dans la classification ATC

N	:	Système nerveux
03	:	Antiépileptiques
AX	:	Autres antiépileptiques
11	:	Topiramate

Classement dans la nomenclature ACP

N	:	Système nerveux central
C6	:	Convulsions / épilepsie
P3	:	Antiépileptiques actifs sur les épilepsies partielles
P3-2	:	Médicaments de deuxième intention actifs sur les épilepsies partielles réfractaires
et		
P1	:	Antiépileptiques actifs sur les épilepsies généralisées convulsives
P1-2	:	Autres anticonvulsivants

Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique de référence, le cas échéant, médicaments à même visée thérapeutique dans le cadre des classements effectués ci-dessus

- Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique : les spécialités indiquées chez l'adulte et l'enfant dans le traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation et des épilepsies généralisées (cloniques, toniques et tonico-cloniques) en association avec un autre antiépileptique sont

LAMICTAL à partir de 2 ans

NEURONTIN à partir de 12 ans SABRIL à partir de 10 kg

- Médicaments à même visée thérapeutique : les antiépileptiques.

Evaluation concurrentielle

Médicaments de comparaison au titre de l'article 8.163-18 du code de la Sécurité Sociale, et notamment

- le premier en nombre de journées de traitement :
SABRI L

- le plus économique (en coût de traitement médicamenteux)

Le coût de traitement journalier est variable compte-tenu des grandes variations inter et intra-individuelles au cours de la maladie.

- le dernier inscrit
EPITOMAX

Sources : Déclaration relative aux ventes de spécialités pharmaceutiques (1999)
Journal Officiel

IV - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Conditions réelles d'utilisation

Ces spécialités ne sont pas suffisamment prescrites pour figurer dans les panels de prescription. La Commission ne dispose pas d'autres données de prescription.

Réévaluation du service médical rendu

L'avis est établi dans l'attente de la réévaluation du service médical rendu des spécialités.

Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription dans toutes ses indications et posologies de l'AMM.

Taux de remboursement: 65%

f

AVIS DE LA COMMISSION

17 février 1999

Nouvel examen des spécialités

EPITOMAX 15 mg, gélule

EPITOMAX 25 mg, gélule

EPITOMAX 50 mg, gélule

EPITOMAX 50 mg, comprimé pelliculé

EPITOMAX 100 mg, comprimé pelliculé

EPITOMAX 200 mg, comprimé pelliculé

boîtes de 28

Laboratoires JANSSEN-CILAG S.A.

Suite aux observations du Laboratoire, l'avis de la Commission du 20 janvier 1999 est modifié selon le texte ci-après.

i

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS DE LA COMMISSION

20 janvier 1999 7 février 1999

EPITOMAX 15 mg, gélule

EPITOMAX 25 mg, gélule

EPITOMAX 50 mg, gélule

EPITOMAX 50 mg, comprimé pelliculé

EPITOMAX 100 mg, comprimé pelliculé

EPITOMAX 200 mg, comprimé pelliculé

boîtes de 28

i

Laboratoires JANSSEN-CILAG S.A.'

topiramate

Date des AMM: 8 juillet 1996 pour EPITOMAX 50 et 200mg comprimé, modifiées le 8 septembre 1998 11 mars 1997 pour EPITOMAX 100mg comprimé, modifiée le 8 septembre 1998 24 août 1998 pour EPITOMAX 15, 25 et 50mg gélule, modifiées le 26 novembre 1998

Caractéristiques de la demande pour EPITOMAX 15, 25 et 50mg gélules: inscription Sécurité Sociale et Collectivités Caractéristiques de la demande pour EPITOMAX 50, 100 et 200mg comprimés pelliculés: extension d'indications.

I CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Principe actif

Topiramate

Originalité

Le topiramate a obtenu une extension d'indications dans le traitement de l'épilepsie partielle chez l'enfant à partir de 4 ans et des crises généralisées tonico-cloniques de l'enfant à partir de 4 ans et de l'adulte, en addition aux autres antiépileptiques, lorsque ceux-ci sont insuffisamment efficaces. Deux nouveaux dosages à 15 et à 25mg en gélules sont adaptés à l'enfant à partir de 4 ans.

Propriétés pharmacodynamiques

ANTICONVULSIVANT

Le topiramate est un nouvel antiépileptique classé comme monosaccharide sulfamate substitué. Trois propriétés pharmacologiques qui contribuent à son effet anticonvulsivant ont été décrites

- Le topiramate diminue la fréquence à laquelle les potentiels d'action sont générés lorsque les neurones sont soumis à une dépolarisation soutenue, témoin d'un blocage état-dépendant des canaux sodium voltage-dépendants.

- Le topiramate augmente la fréquence d'activation des récepteurs GABA-A par l'acide gamma-amino-butérique (GABA) ainsi que la capacité du GABA à induire l'influx des ions chlore dans les neurones. Cet effet n'est pas bloqué par le flumazénil, un antagoniste des benzodiazépines.

- Le topiramate antagonise faiblement l'activité excitatrice du glutamate au niveau des récepteurs de type kaïnate/AMPA. Il n'y a pas d'effet apparent au niveau des récepteurs de type N-Méthyl-D-aspartate (NMDA).

En outre, le topiramate inhibe certaines isoenzymes de l'anhydrase carbonique. Cet effet pharmacologique est beaucoup plus faible que celui de l'acétazolamide, inhibiteur bien connu de l'anhydrase carbonique ; il ne semble pas que cet effet participe de façon importante à l'activité antiépileptique du topiramate.

Propriétés pharmacocinétiques

Le topiramate est rapidement et bien absorbé. Le suivi des taux plasmatiques de topiramate en routine n'est pas nécessaire. Par la mesure de la radioactivité dans l'urine, on a pu établir que le taux d'absorption moyen d'une dose de 100mg de topiramate marqué au C14 était d'au moins 81 %. L'alimentation n'a pas d'influence significative sur la biodisponibilité du topiramate en dehors d'une diminution du Tmax (2,8h au lieu de 3,7h). 13 à 17% environ du topiramate sont liés aux protéines plasmatiques. Le volume de distribution apparent moyen pour des doses uniques allant jusqu'à 1200 mg a été 0,55 à 0,8 l/kg. Ce volume varie en fonction du sexe. Chez la femme, les valeurs sont égales à 50% environ de celles de l'homme.

Le topiramate n'est pas fortement métabolisé (20%) chez les volontaires sains. Il est métabolisé jusqu'à 50% chez les patients recevant un traitement antiépileptique inducteur enzymatique concomitant. Six métabolites ont été isolés, caractérisés et identifiés à partir du plasma, de l'urine et des fèces chez l'homme. Les deux métabolites les plus proches structurellement du topiramate n'ont que peu ou pas d'activité anticonvulsivante.

Chez l'homme, la principale voie d'élimination du topiramate inchangé et de ses métabolites est rénale. La clairance plasmatique est d'environ 20 à 30ml/mn chez l'homme après administration orale.

Les taux plasmatiques de topiramate présentent une faible variabilité interindividuelle, la pharmacocinétique est linéaire : la clairance plasmatique reste constante et la surface sous la courbe des concentration plasmatiques augmente proportionnellement à la dose chez les sujets sains après administration d'une dose orale unique comprise entre 100 et 400mg. Chez les patients à fonction rénale normale, 4 à 8 jours peuvent être nécessaires pour atteindre l'état d'équilibre. Après administration répétée, 2 fois par jour, de doses orales de 100mg de topiramate à des sujets sains, la Cmax moyenne est de 6,76Ng/ml. Après administration de doses multiples de 50mg et 100mg de topiramate 2 fois par jour, la demi-vie d'élimination plasmatique moyenne est d'environ 21 heures.

Indications thérapeutiques

Traitement des épilepsies partielles et des crises généralisées tonico-cloniques de l'adulte et de l'enfant à partir de 4 ans, en addition aux autres antiépileptiques lorsque ceux-ci sont insuffisamment efficaces.

Posologie

Chez l'adulte et le sujet âgé

Il est conseillé de commencer le traitement à faible dose et d'augmenter progressivement la posologie jusqu'à atteindre la dose efficace.

Commencer le traitement avec une dose de 50mg en une prise le soir pendant une semaine, puis augmenter la dose de 50 à 100mg par jour, en 2 prises, par paliers d'une semaine.

La dose efficace minimale est de 200mg par jour.

La dose d'entretien habituelle est comprise entre 200mg et 600mg par jour, en 2 prises au cours ou en dehors des repas.

La réponse clinique (c'est à dire contrôle des crises, absence d'effets secondaires) doit guider l'augmentation de la dose. Chez certains patients, une dose unique journalière peut suffire.

Dans certains cas, des doses jusqu'à 1000mg par jour, dose maximale à ne pas dépasser, peuvent s'avérer nécessaires. Il n'est pas nécessaire de contrôler les taux plasmatiques pour optimiser le traitement par topiramate.

Chez l'insuffisant rénal

L'adaptation posologique se fera par palier de 50mg.

A partir d'une dose quotidienne de 200mg, l'adaptation posologique sera particulièrement prudente.

La dose d'entretien devrait être d'environ la moitié de la dose préconisée en l'absence d'insuffisance rénale.

Patients hémodialysés : le topiramate est éliminé du plasma par hémodialyse ; les jours où le patient est soumis à une hémodialyse, il convient d'administrer une dose supplémentaire de topiramate, égale à environ la moitié de la dose quotidienne. La dose supplémentaire doit être administrée en 2 prises, au début et à la fin de la séance d'hémodialyse. La dose supplémentaire peut varier selon les caractéristiques du matériel de dialyse utilisé.

Chez l'insuffisant hépatique

En principe, un ajustement des doses n'est pas nécessaire. La prudence est cependant recommandée lors des augmentations posologiques.

Chez l'enfant à partir de 4 ans

En raison du risque de fausse-route, la forme comprimé n'est pas adaptée à l'enfant de moins de 6 ans.

Commencer le traitement avec une dose de 1 à 3mg/kg/jour en une prise le soir ou 2 prises par jour pendant une semaine, puis augmenter la dose de 1 à 3mg/kg/jour, en 2 prises, par paliers d'1 à 2 semaines. La réponse clinique doit guider l'augmentation de la dose.

La dose journalière totale recommandée est de 5 à 9mg/kg en 2 prises. Toutefois la posologie optimale peut être jusqu'à 50% plus élevée chez l'enfant que chez l'adulte en raison de la clairance en moyenne 50% plus élevée.

Modalités d'arrêt du traitement

L'arrêt du traitement doit se faire de manière progressive.

II - MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

Classement dans la classification ATC

N	Système nerveux
03	Antiépileptiques
AX	Autres antiépileptiques
11	Topiramate

Classement dans la nomenclature ACP

N	Système nerveux central
C6	Convulsions / épilepsie
P3	f Antiépileptiques actifs sur les épilepsies partielles
P3-2 :	Médicaments de deuxième intention actifs sur les épilepsies partielles réfractaires
et	
P1	Antiépileptiques actifs sur les épilepsies généralisées convulsives
P1-2 :	Autres anticonvulsivants

Médicaments à même visée thérapeutique dans le cadre des classement effectués ci-dessus

les antiépileptiques habituellement prescrits en 2ème intention.

Médicament de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique de référence dans le cadre des classements effectués ci-dessus les antiépileptiques ayant l'indication chez l'enfant

à partir de 6 ans: SABRIL
à partir de 2 ans: LAMICTAL 5mg

Evaluation concurrentielle

Médicaments de comparaison au titre de l'article 8.163-8 du code de la sécurité sociale, et notamment

- le premier en nombre de journées de traitement SABRIL
- le produit le plus économique en coût de traitement médicamenteux SABRIL
- le dernier produit inscrit :LAMICTAL 5mg

Sources : Déclaration relative aux ventes de spécialités pharmaceutiques (1 997) Journal Officiel

III - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Analyse des essais cliniques sur le médicament et données comparatives

L'efficacité d'EPITOMAX dans l'épilepsie partielle mal équilibrée chez l'enfant a été évaluée dans un essai thérapeutique - le critère d'efficacité principal est le pourcentage médian de réduction de la fréquence mensuelle des crises par rapport à la fréquence initiale.

Les critères secondaires d'efficacité sont: le nombre et le pourcentage de patients considérés comme "répondeurs", le pourcentage médian de réduction de la fréquence mensuelle moyenne de l'ensemble des crises par rapport à la fréquence initiale, l'évaluation globale de la sévérité des crises. Les 86 patients recrutés (âgés de 7 à 16 ans) présentaient des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire, non contrôlées par un traitement (carbamazépine dans 59% des cas). A la dose moyenne administrée 6mg/kg/jour, EPITOMAX montre une efficacité significativement supérieure à celle du placebo sur le critère principal et sur tes critères secondaires d'efficacité. De plus, EPITOMAX administré sur une durée allant de 29 jours à 3,6 ans a démontré le maintien de son efficacité.

L'efficacité d'EPITOMAX dans les crises généralisées tonico-cloniques de l'adulte et de l'enfant a été évaluée dans 2 essais thérapeutiques ayant inclus 160 patients présentant également d'autres crises généralisées (principalement des absences, des crises myocloniques et des crises toniques). EPITOMAX montre une efficacité significativement supérieure à celle du placebo sur le critère principal et sur les critères secondaires d'efficacité.

Les effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques sont essentiellement neuropsychiatriques : épisode dépressif, diplopie et troubles de la vision uniquement chez l'adulte; anorexie et perturbations émotionnelles (sauts d'humeur, emportements) sont les événements ayant la plus grande incidence chez l'enfant.

Lors de l'adjonction d'EPITOMAX aux autres antiépileptiques (phénytoïne, carbamazépine, acide valproïque, phénobarbital, primidone) les taux plasmatiques à l'état d'équilibre de ces antiépileptiques ne sont pas modifiés.

Service médical rendu

Les épilepsies, qu'elles soient idiopathiques (avec facteurs génétiques au premier plan), symptomatiques (conséquences d'atteintes évolutives du SNC ou de séquelles fixées d'agressions antérieures) ou cryptogéniques sans cause génétique ou acquise démontrable sont des affections graves.

EPITOMAX est un traitement de 2ème intention dans les épilepsies partielles et les crises généralisées tonico-cloniques de l'adulte et de l'enfant à partir de 4 ans, en addition aux autres antiépileptiques lorsque ceux-ci se sont révélés insuffisamment efficaces.

En cas d'échec aux traitements classiques, il n'existe chez l'enfant que peu d'alternatives thérapeutiques.

La place d'EPITOMAX dans la stratégie thérapeutique est importante.

Amélioration du service médical rendu

Essentiellement du fait de ses faibles interactions pharmacocinétiques, EPITOMAX apporte une amélioration modeste du service médical rendu de niveau III par rapport aux autres antiépileptiques chez l'enfant.

Stratégie thérapeutique recommandée

EPITOMAX est recommandé dans le traitement des épilepsies partielles et des crises généralisées tonico-cloniques de l'adulte et de l'enfant à partir de 4 ans, en complément d'un traitement de première intention, lorsque celui-ci s'est révélé insuffisamment efficace.

La population cible d'EPITOMAX définie par le nouveau libellé d'AMM est estimée en prenant en compte les hypothèses suivantes - une prévalence de l'épilepsie est comprise dans une fourchette d'incertitude allant de 350.000 à 450.000 patients - une prévalence de la maladie chez les enfants de moins de 4 ans est extrêmement faible - les épilepsies partielles représentent 60% de l'ensemble des épilepsies tandis que les formes tonico-cloniques en représentent 20% - un taux de pharmacorésistance est estimé entre 30% et 40%. Ces différents éléments conduisent à proposer une population cible comprise entre 105.000 et 180.000 patients (la Commission avait évalué, à l'inscription, la population cible entre 53.500 et 123.000 sur la base des mêmes hypothèses).

Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription d'EPITOMAX 15, 25 et 50mg gélules sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans toutes les indications thérapeutiques et posologies de l'AMM. Avis favorable à l'inscription d'EPITOMAX 50, 100 et 200mg comprimés sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'extension d'indications thérapeutiques et des posologies de l'AMM.

Conditionnement

Le conditionnement en boîte de 28 est adapté aux posologies préconisées par

Taux de remboursement : 65%