

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Taloxa-SUSP 600 mg/5 ml suspension buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

5 ml de Taloxa suspension buvable contiennent 600 mg de felbamate.

Excipients à effet notoire :

1,05 g de sorbitol (E 420) par 5 ml de Taloxa suspension buvable.

6,5 mg de parahydroxybenzoate de méthyle (E 218) par 5 ml de Taloxa suspension buvable.

1 mg de parahydroxybenzoate de propyle (E 216) par 5 ml de Taloxa suspension buvable.

10 mg de benzoate de sodium (E 211) par 5 ml de Taloxa suspension buvable.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension buvable

Blanche à blanchâtre, opaque et visqueuse suspension.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Felbamate n'est pas indiqué comme traitement anti-épileptique de première intention. Felbamate peut être prescrit dans l'indication suivante après une évaluation soigneuse du rapport risque/bénéfice prenant en compte le risque de toxicité hématologique, en particulier d'aplasie médullaire, et d'hépatotoxicité sévère. Le risque potentiel lié à l'utilisation de Felbamate doit être mis en balance avec les risques associés à l'absence de traitement médical approprié.

- En complément du traitement antérieur, traitement du syndrome de Lennox-Gastaut de l'adulte et de l'enfant à partir de 4 ans, non contrôlé par les autres anti-épileptiques appropriés disponibles.

Une évaluation rigoureuse de l'efficacité du felbamate doit être effectuée après 2 à 3 mois de traitement. Seuls les patients pour lesquels une amélioration clinique majeure de leur syndrome épileptique (i.e. réduction marquée de la fréquence des crises ou de leur sévérité) aura été constatée dans ce laps de temps devront continuer le traitement par le felbamate (voir rubrique 4.4).

Les patients doivent être informés, avant l'instauration du traitement, du risque potentiel lié à l'utilisation de felbamate (voir rubrique 4.4).

Les patients doivent être avertis que l'utilisation du felbamate a été associée à la survenue d'aplasie médullaire et d'insuffisance hépatique, toutes deux potentiellement mortelles (voir rubrique 4.4).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le felbamate doit uniquement être utilisé sous la surveillance d'un neurologue ou d'un pédiatre possédant une expérience dans le traitement de l'épilepsie.

Posologie

SYNDROME DE LENNOX-GASTAUT

Posologie chez l'adulte et l'adolescent à partir de 14 ans :

En association avec d'autres anti-épileptiques : Le felbamate administré en association avec la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital ou l'acide valproïque peut augmenter l'incidence de leurs effets indésirables respectifs (voir rubrique 4.5). La posologie initiale du felbamate est de 600 mg

à 1 200 mg/jour, administrée en 2 ou 3 prises. Chez les patients déjà traités par carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, et/ou acide valproïque, la posologie de ces produits doit être réduite de 20 % à 30 % lors de l'introduction du felbamate. La posologie quotidienne du felbamate peut alors être augmentée par paliers de 600 à 1 200 mg à intervalles d'environ une semaine, jusqu'à un maximum de 3 600 mg/jour administrés en 3 à 4 prises. Une adaptation des doses de carbamazépine, de phénytoïne, de phénobarbital, et d'acide valproïque peut être nécessaire en fonction de l'augmentation de la posologie du felbamate. Cependant, les interactions médicamenteuses sont dose-dépendantes et sont sujettes à variabilité inter-individuelle. Par conséquent, tout ajustement de posologie des anti-épileptiques associés doit être basé non seulement sur les taux plasmatiques à l'état d'équilibre, mais aussi sur l'observation clinique.

Population pédiatrique

Posologie pédiatrique : enfant de 4 à 11 et l'adolescent de 12 à 14 ans :

En association avec d'autres anti-épileptiques : Le felbamate administré en association avec la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital, ou l'acide valproïque peut augmenter l'incidence de leurs effets indésirables respectifs (voir rubrique 4.5). La posologie initiale du felbamate est de 7,5 mg/kg/jour à 15 mg/kg/jour, administrés en 2 ou 3 prises. Chez les patients déjà traités par carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital et/ou acide valproïque, la posologie de ces produits doit être réduite de 20 % à 30 % dès l'introduction du felbamate. La posologie quotidienne du felbamate peut alors être augmentée par paliers de 7,5 mg/kg à 15 mg/kg à intervalles d'une semaine au moins, jusqu'à un maximum de 45 mg/kg/jour (sans dépasser 3 600 mg/jour) administrés en 3 à 4 prises. Une adaptation des doses de carbamazépine, de phénytoïne, de phénobarbital et/ou d'acide valproïque peut être nécessaire en fonction de l'augmentation de la posologie du felbamate. Cependant, les interactions médicamenteuses sont dose-dépendantes et sont sujettes à variabilité inter-individuelle. Par conséquent, tout ajustement de posologie des anti-épileptiques associés doit être basé non seulement sur les taux plasmatiques à l'état d'équilibre, mais aussi sur l'observation clinique.

La dose de Taloxa suspension buvable doit être prescrite en millilitres (voir tableau de conversion ci-dessous qui donne en millilitre l'équivalence de la dose en milligramme).

Les doses indiquées dans le tableau ci-dessous ne sont applicables que pour les patients âgés de 4 ans et plus. Ces doses quotidiennes doivent être réparties en plusieurs prises dans la journée.

Tableau 1 Doses quotidiennes totales en ml pour les différents schémas d'administration et poids pédiatriques. La dose quotidienne doit être administrée en deux, trois ou quatre doses réparties sur la journée (veuillez consulter le paragraphe ci-dessus).

Tableau 1	Dose journalière totale en ml à administrer sur la journée					
Poids corporel en kg	7,5 mg/kg	15 mg/kg	22,5 mg/kg	30 mg/kg	37,5 mg/kg	45 mg/kg
12	0,8	1,5	2,3	3,0	3,8	4,5
14	0,9	1,8	2,6	3,5	4,4	5,3
16	1,0	2,0	3,0	4,0	5,0	6,0
18	1,1	2,3	3,4	4,5	5,6	6,8
20	1,3	2,5	3,8	5,0	6,3	7,5
22	1,4	2,8	4,1	5,5	6,9	8,3
24	1,5	3,0	4,5	6,0	7,5	9,0
26	1,6	3,3	4,9	6,5	8,1	9,8
28	1,8	3,5	5,3	7,0	8,8	10,5
30	1,9	3,8	5,6	7,5	9,4	11,3
32	2,0	4,0	6,0	8,0	10,0	12,0
34	2,1	4,3	6,4	8,5	10,6	12,8
36	2,3	4,5	6,8	9,0	11,3	13,5
38	2,4	4,8	7,1	9,5	11,9	14,3
40	2,5	5,0	7,5	10,0	12,5	15,0

Utilisation pédiatrique : La sécurité et l'efficacité du felbamate chez l'enfant de moins de 4 ans n'ont

pas été établies.

Population gériatrique

Utilisation chez le sujet âgé : Les données cliniques limitées sur l'administration du felbamate à des patients de plus de 65 ans n'indiquent aucune nécessité de restriction d'utilisation du produit dans cette population. Cependant, d'une manière générale, l'adaptation de la posologie doit être déterminée avec prudence chez le sujet âgé.

Patient avec une insuffisance rénale

Posologie chez les patients présentant une insuffisance rénale: Chez les patients avec une clairance de la créatinine < 50 ml/min, les doses initiales du felbamate doivent être diminuées de moitié, puis augmentées avec précaution.

Patient avec une insuffisance hépatique

Posologie chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique : Le felbamate ne doit pas être utilisé chez les patients ayant un (antécédent de) dysfonctionnement hépatique en raison du risque d'hépatotoxicité (voir rubriques 4.3 et 4.4).

La prise d'un repas n'affecte pas la vitesse et le degré d'absorption du felbamate.

Mode d'administration

Bien agiter le flacon avant utilisation.

Une seringue doseuse de 5,0 ml avec marquage CE avec des graduations de 0,1 ml pour administration orale est fournie avec Taloxa, suspension buvable. La graduation 0,1 ml permet de mesurer une dose de 12 mg ; celle de 0,5 ml, une dose de 60 mg ; et celle de 5,0 ml, une dose de 600 mg de felbamate.

4.3 Contre-indications

Le felbamate est contre-indiqué en cas :

- d'antécédent de troubles hématologiques ou hépatiques.
- d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Information pour les patients: les patients doivent être informés avant le début du traitement que l'utilisation du felbamate a été associée à la survenue d'aplasie médullaire et d'insuffisance hépatique, toutes deux potentiellement mortelles.

Troubles hématologiques : plusieurs cas d'effets indésirables graves de type hématologique, tels que thrombopénie, leucopénie, pancytopénie, anémie et aplasie médullaire, ont été rapportés lors de l'utilisation du felbamate.

L'aplasie médullaire représente l'effet le plus grave, mortel dans 30 % des cas. L'incidence a été estimée à environ un cas pour 4 000 patients traités, ce qui correspond à une forte augmentation (100 fois) de l'incidence dite normale (2 à 5 par million de personnes par an). En conséquence, le felbamate ne doit être prescrit que chez les patients souffrant d'un syndrome de Lennox-Gastaut réfractaire, lorsqu'aucune autre alternative médicamenteuse n'est disponible.

Les cas d'aplasie médullaire sont survenus 2 à 12 mois après le début du traitement avec le felbamate. Cependant, l'atteinte des cellules de la moelle osseuse conduisant finalement à l'aplasie peut se produire plusieurs semaines à plusieurs mois plus tôt. De même, le risque de survenue d'une aplasie médullaire peut persister pendant plusieurs mois après l'arrêt du traitement avec le felbamate. On ne sait pas s'il existe une corrélation entre le risque de survenue d'aplasie médullaire et la durée du traitement. On ne peut donc être certain qu'un patient traité par le felbamate pendant plusieurs mois sans signe d'anomalies hématologiques soit exempté de risque.

- Une numération formule sanguine/plaquettes doit être pratiquée avant le début du traitement par le felbamate et toutes les 2 semaines pendant le traitement.

- En présence d'une neutropénie (polynucléaires neutrophiles $< 1\,500/\text{mm}^3$) et/ou d'une thrombopénie (plaquettes $< 150\,000/\text{mm}^3$), le traitement par le felbamate doit être arrêté et des investigations doivent être menées afin de rechercher une aplasie médullaire.
- Une surveillance clinique soigneuse à la recherche des symptômes tels qu'ecchymoses, pétéchies, saignement ou signes d'infection et/ou d'anémie (fatigue, faiblesse, etc.) doit être effectuée. Si ces symptômes sont présents, une numération formule sanguine/plaquettes doit être pratiquée immédiatement.

Hépatotoxicité : Des cas sévères d'insuffisance hépatique aiguë (mortels dans 30 % des cas) ont été rapportés chez des patients traités par le felbamate.
--

- Un bilan hépatique (ASAT, ALAT, bilirubine) doit être pratiqué avant le début du traitement par le felbamate. Les patients avec une fonction hépatique anormale ne doivent pas être traités avec le felbamate.
- Pendant toute la durée du traitement, un bilan hépatique doit être effectué toutes les 2 semaines. Le traitement avec le felbamate doit être interrompu chez les patients présentant des anomalies cliniquement significatives de la fonction hépatique.
- L'apparition de signes cliniques tels qu'ictère, anorexie, nausées, vomissements et douleurs abdominales devra conduire à un bilan hépatique immédiat.

Ce médicament contient 1,05 g de sorbitol (E 420) par 5 ml de solution buvable. Le sorbitol dans les médicaments à usage oral peut affecter la biodisponibilité d'autres médicaments à usage oral administrés de façon concomitante. Le sorbitol est une source de fructose; les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose (IHF) ne doivent pas prendre/recevoir ce médicament. Le sorbitol peut causer une gêne gastro-intestinale et un effet laxatif léger.

Felbamate suspension buvable contient des parahydroxybenzoates de méthyle et de propyle et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par 5 ml, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Ce médicament contient 10 mg de benzoate de sodium par 5 ml.

Des cas de cristallurie ont été rapportés très rarement. Pour éviter leur survenue, un apport liquidien adéquat est nécessaire pendant le traitement par le felbamate.

Réactions d'hypersensibilité :

- Le felbamate doit être utilisé avec prudence en cas d'hypersensibilité connue à d'autres carbamates.
- Des réactions sévères d'hypersensibilité, y compris choc anaphylactique, syndrome de Stevens-Johnson, éruption bulleuse et épidermolyse nécrosante, ont été rapportées avec le felbamate. Elles sont survenues généralement 2 à 3 semaines après le début du traitement. Les symptômes incluaient rash, fièvre, œdème des muqueuses et anaphylaxie, leucopénie, thrombopénie, élévation des valeurs biologiques hépatiques, arthralgie, myalgie et pharyngite. En cas d'hypersensibilité au felbamate, arrêter le traitement et débiter un traitement symptomatique approprié.

Arrêt du felbamate : Les anti-épileptiques, tels que le felbamate, ne doivent pas, en général, être interrompus brutalement, en raison d'une possible augmentation de la fréquence des crises convulsives. Cependant, si la gravité du ou des effet(s) indésirable(s) justifie un arrêt immédiat, une surveillance médicale attentive est obligatoire. Les patients chez qui le felbamate a été arrêté à cause d'effets indésirables graves ne doivent pas reprendre le traitement.

Augmentation de la fréquence des crises : Comme rapporté avec d'autres antiépileptiques, certains patients peuvent présenter une augmentation de la fréquence des crises ou l'apparition de nouveaux types de crises (voir rubrique 4.8). Ces phénomènes peuvent résulter d'un surdosage, d'une diminution

des concentrations plasmatiques du traitement antiépileptique concomitant, ou d'un effet paradoxal.

Des idées et des comportements suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des anti-épileptiques dans différentes indications. Une méta-analyse d'essais randomisés et contrôlés versus placebo, portant sur des anti-épileptiques ont aussi montré une faible augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires. Le mécanisme de ce risque n'est pas connu et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'un risque augmenté pour le felbamate.

Par conséquent, les signes d'idées et de comportements suicidaires doivent être surveillés chez les patients et un traitement approprié doit être considéré. Les patients (et l'entourage des patients) doivent être informés qu'une aide médicale doit être recherchée en cas d'urgence d'idées ou de comportements suicidaires.

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

Le felbamate modifie les taux plasmatiques de la carbamazépine, de la phénytoïne, du phénobarbital et de l'acide valproïque et/ou de leurs métabolites. Pour réduire le risque d'effets indésirables liés aux interactions médicamenteuses, la posologie de la carbamazépine, de la phénytoïne, du phénobarbital et de l'acide valproïque doit être diminuée si nécessaire, en se basant sur l'observation clinique et, le cas échéant, sur les taux plasmatiques à l'état d'équilibre (voir rubrique 4.2).

Effets du felbamate sur les autres agents anti-épileptiques :

Carbamazépine : Le felbamate diminue d'environ 25 % les concentrations plasmatiques de la carbamazépine à l'état d'équilibre, et augmente d'environ 50 % celles de son époxyde.

Phénytoïne : Le felbamate inhibe la clairance de la phénytoïne de manière dose-dépendante, d'où une élévation possible de sa concentration plasmatique de 20 % à 60 %.

Phénobarbital : Le felbamate à la dose de 1 200 mg deux fois par jour augmente l'ASC du phénobarbital d'environ 25 %.

Acide valproïque : Administré à raison de 600 mg ou 1 200 mg, deux fois par jour, le felbamate élève les concentrations plasmatiques du valproate à l'état d'équilibre de façon linéaire et dose-dépendante. Pour la dose la plus faible de felbamate, l'ASC moyenne du valproate et le nadir des concentrations sont augmentés respectivement de 28 % et 18 % ; une élévation proportionnelle de ces valeurs est observée pour la dose la plus forte.

Clonazépan, oxcarbazépine, vigabatrine et lamotrigine : Bien que le felbamate administré à la dose de 1 200 mg toutes les 12 heures produise des modifications statistiquement significatives des paramètres pharmacocinétiques du clonazépan, de la lamotrigine et de la vigabatrine, ces modifications sont minimales et ne semblent pas avoir de conséquence clinique. Aucun changement n'a été observé parmi les paramètres pharmacocinétiques du métabolite actif monohydroxy de l'oxcarbazépine. Étant donné qu'une interaction pharmacodynamique du felbamate avec l'un de ces produits ne peut être exclue, l'ajustement des posologies devra toujours être basé sur la réponse clinique et la tolérance.

Effets des autres anti-épileptiques sur le felbamate :

Carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital : Lorsque la carbamazépine ou la phénytoïne sont associées avec le felbamate, la diminution des taux plasmatiques du felbamate à l'état d'équilibre peut être proche de 20 %. L'association de phénobarbital engendre une diminution de 35 % des taux plasmatiques du felbamate à l'état d'équilibre.

Acide valproïque : L'acide valproïque semble avoir un effet minime sur la clairance du felbamate ; dans une étude, cependant, le nadir des concentrations du felbamate était d'environ 50 % supérieur à celui du felbamate administré seul.

Autres interactions médicamenteuses du felbamate :

Contraceptifs oraux : Le felbamate réduit l'ASC du gestodène et de l'éthinyl-estradiol de 42 % et de

13 % respectivement chez les femmes traitées par un contraceptif oral combiné faiblement dosé. L'efficacité et la tolérance des contraceptifs oraux peuvent être altérées. Les autres associations n'ont pas été étudiées.

Effets du felbamate sur le cytochrome P450 :

Il a été montré que le felbamate est un substrat du CYP3A4 et CYP2E1, mais l'inhibition de ces voies mineures n'a pas les conséquences pharmacocinétiques attendues.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement et jusqu'à 1 mois après la fin du traitement (voir rubrique 4.5).

Grossesse

L'innocuité de ce médicament pendant la grossesse n'a pas été établie. Les études de reproduction conduites chez le rat et le lapin n'ont pas mis en évidence d'effets nocifs du felbamate sur le fœtus. Cependant, un passage transplacentaire du felbamate a été observé chez le rat (voir rubrique 5.3). Comme les études de reproduction conduites chez l'animal ne permettent pas toujours de prédire la réponse chez l'homme, et étant donné le risque potentiel d'atteinte de la moelle osseuse du fœtus et d'hépatotoxicité, le felbamate ne doit pas être utilisé chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthode de contraception efficace ni chez les femmes enceintes, sauf en cas de nécessité absolue.

Risque lié à l'épilepsie et aux médicaments antiépileptiques en général:

Un avis médical spécialisé doit être donné aux femmes en âge de procréer. Lorsqu'une femme envisage une grossesse, la nécessité du traitement antiépileptique doit être réévaluée. Chez les femmes traitées pour de l'épilepsie, un arrêt brutal du traitement antiépileptique doit être évité car cela pourrait entraîner la réapparition de crises dont les conséquences pour la mère et l'enfant à naître peuvent être graves.

Une monothérapie utilisant la dose minimale efficace doit être préférée autant que possible car une polythérapie avec plusieurs antiépileptiques peut être associée à un risque plus élevé de malformations congénitales qu'une monothérapie, selon les antiépileptiques co-administrés.

Allaitement

Le felbamate est excrété dans le lait maternel. Étant donné le risque potentiel d'hépatotoxicité et d'atteinte de la moelle osseuse de l'enfant recevant du lait maternel, le felbamate ne doit pas être administré chez la femme allaitante.

Fertilité

Les études de reproduction conduites chez le rat et le lapin n'ont mis en évidence aucune altération de la fertilité due au felbamate.

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

Les effets du felbamate sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Les patients peuvent ressentir des vertiges ou une somnolence et doivent être avertis avant de s'engager dans des activités potentiellement dangereuses.

4.8 Effets indésirables

Le felbamate est associé à une augmentation de l'incidence de troubles hématologiques (voir rubrique 4.4), y compris d'aplasie médullaire. Les autres effets indésirables graves d'ordre hématologique comprennent de rares cas de thrombocytopénie, leucopénie, neutropénie, anémie, ou des associations de ces effets, y compris la pancytopenie. Certains apparaissent lors d'une réaction d'hypersensibilité aiguë (voir rubrique 4.4). Des cas d'hépatite sévère, allant jusqu'à l'insuffisance hépatique aiguë mortelle ont été rapportés avec le felbamate (voir rubrique 4.4).

Les effets indésirables rapportés chez les patients adultes traités par le felbamate en association à d'autres antiépileptiques lors des essais cliniques et considérés comme étant liés au traitement sont listés dans le tableau suivant, par système classe-organe et par fréquence.

Tableau 1 : Effets indésirables liés au traitement Très fréquent ($\geq 1/10$) ; Fréquent ($\geq 1/100$, $<1/10$) ; Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $<1/100$) ; Rare ($\geq 1/10\ 000$, $<1/1\ 000$) ; Très rare ($< 1/10\ 000$) ; Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) (CIOMS III)	
Affections hématologiques et du système lymphatique Rare :	Thrombocytopénie, leucopénie, neutropénie, anémie ou associations de ces effets y compris la pancytopenie, troubles hématologiques y compris aplasie médullaire (voir rubrique 4.4)
Affections du système immunitaire Rare :	Choc anaphylactique (voir rubrique 4.4)
Troubles du métabolisme et de la nutrition Fréquent : Peu fréquent :	Perte de poids, anorexie Hypophosphatémie
Affections psychiatriques Peu fréquent :	Troubles de l'élocution, dépression, stupeur, anxiété
Affections du système nerveux Fréquent : Rare :	Insomnie, somnolence, ataxie, vertiges, céphalées Augmentation de la fréquence des crises convulsives (voir rubrique 4.4)
Affections oculaires Fréquent :	Diplopie, vision anormale
Affections gastro-intestinales Fréquent : Très rare :	Nausées, vomissements, dyspepsie, douleur abdominale, diarrhée Constipation
Affections hépato-biliaires Très rare :	Hépatite sévère, insuffisance hépatique aiguë (parfois fatale) (voir rubrique 4.4)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané Peu fréquent : Rare :	Rash Réactions d'hypersensibilité (incluant syndrome de Stevens-Johnson, éruption bulleuse, nécrolyse épidermique toxique) (voir rubrique 4.4)
Affections du rein et des voies urinaires Très rare :	Cristallurie
Troubles généraux et anomalies du site d'administration Peu fréquent : Fréquent :	Démarche anormale Fatigue

Population pédiatrique

Le profil d'effets indésirables chez les enfants était identique. En plus, des infections des voies respiratoires hautes ont été fréquemment observées chez les enfants ; cependant, le lien avec le traitement n'est pas probable.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de

santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration: **en Belgique** : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé. www.afmps.be. Division Vigilance: Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be, **au Luxembourg**: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé. Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

Lors des études cliniques, des doses allant de 4 000 à 12 000 mg/jour furent involontairement absorbées par des patients traités en poly- ou en monothérapie. La sévérité des effets indésirables observés fut faible à modérée. Ils comprenaient vertige, constipation, purpura, céphalées, nausées, vomissements, perte de poids, fièvre, otite, somnolence et légère tachycardie (100 bpm).

Après commercialisation du produit des surdosages allant jusqu'à 40 000 mg de felbamate ont été rapportés. La grande majorité des patients s'est rétablie sans incident. Les effets indésirables comprenaient ataxie, nystagmus, diplopie, agitation, cristallurie ou coma. Des décès ont été rapportés chez des patients qui avaient pris des surdoses de multiples médicaments, y compris le felbamate.

En cas de surdosage, des mesures globales de soutien doivent être mises en place. On ignore si le felbamate est dialysable.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Système nerveux, anti-épileptique, code ATC: N03AX10

Le felbamate est un agent anti-épileptique original, tant du point de vue chimique que pharmacologique. Il s'agit d'un dicarbamate dont la structure diffère de celle des autres carbamates connus. Son mécanisme d'action précis n'est pas élucidé.

Mécanisme d'action

Les études de liaison aux récepteurs conduites *in vitro* ont montré un effet inhibiteur faible ou nul du felbamate sur les systèmes de liaison aux récepteurs du GABA et des benzodiazépines. De plus, le felbamate est dénué de propriétés excito-toxiques et n'antagonise pas les effets neurotoxiques du NMDA, du kaïnate ou du quisqualate *in vitro* ; ce n'est donc pas un antagoniste du NMDA.

Lors des études précliniques pharmacologiques, le profil anti-convulsivant du felbamate a été démontré grâce à de nombreux modèles animaux. Chez la souris, le felbamate est efficace tant sur les crises induites par électrochoc maximal que par injection sous-cutanée de pentylène-tétrazole. Il est également efficace sur les crises déclenchées par la picrotoxine et la bicuculline. L'efficacité du felbamate sur les modèles de crises déclenchées chimiquement ou par électrochoc maximal suggère que le produit agit en élevant le seuil épileptogène et en inhibant la généralisation des crises.

Efficacité et sécurité cliniques

Le felbamate a montré son efficacité thérapeutique grâce à cinq essais contrôlés menés chez des patients souffrant de crises partielles se généralisant secondairement ou non, et un essai mené chez des patients souffrant du syndrome de Lennox-Gastaut. Dans ce dernier essai, ont été traités des patients présentant des crises atoniques, des absences atypiques ou des crises tonico-cloniques généralisées. Les résultats de cet essai, pendant lequel des doses pouvant aller jusqu'à 45 mg/kg/jour ou 3 600 mg/jour ont été administrées, ont mis en évidence une relation entre les concentrations plasmatiques du produit et le contrôle des crises.

Le felbamate a été administré à des doses uniques allant jusqu'à 1 200 mg ou des doses multiples de 200 mg à 600 mg, deux fois par jour pendant 28 jours, chez des volontaires sains. Des sujets épileptiques (avec crises partielles) ont été traités jusqu'à 28 jours et 6 semaines par des doses de 800

mg et 1 200 mg 2 fois par jour, respectivement. Ces essais n'ont montré aucun effet indésirable significatif au niveau des principaux systèmes de l'organisme : SNC, appareil cardio-vasculaire, système hématopoïétique, rénal, hépatique ou respiratoire.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale de felbamate ^{14}C à des volontaires sains, environ 90 % de chaque dose sont retrouvés dans l'urine, et moins de 5 % dans les fèces. La biodisponibilité systémique absolue n'a pas été étudiée. Le felbamate est bien absorbé. La prise d'aliments n'affecte pas la vitesse et le degré d'absorption du felbamate.

Biotransformation et élimination

La comparaison des ASC a montré que plus de 85 % de la radioactivité plasmatique correspondait à du felbamate sous forme inchangée.

Outre le felbamate inchangé, les métabolites suivants ont pu être identifiés dans l'urine : le p-hydroxy felbamate, le 2-hydroxy felbamate, des dérivés monocarbamates du felbamate et des métabolites polaires du felbamate (notamment des dérivés conjugués).

Des études à doses uniques et multiples conduites chez des sujets sains et chez des patients épileptiques ont montré que T_{max} apparaissait 2 à 6 heures après la prise. La demi-vie d'élimination terminale du felbamate est comprise entre 15 et 23 heures.

Après administration en doses uniques ou multiples par voie orale à des sujets sains de sexe masculin, le felbamate a montré une cinétique linéaire pour des doses allant jusqu'à 3 600 mg/jour, la C_{max} et l'ASC augmentant linéairement avec la dose.

Liaison aux protéines plasmatiques : Chez l'homme, 22 à 25 % du felbamate sont liés de façon réversible aux protéines plasmatiques, essentiellement à l'albumine.

Taux plasmatiques : Des essais cliniques contrôlés ont montré que les concentrations plasmatiques moyennes efficaces du produit étaient comprises entre 32 et 82 microgrammes/ml. Dans un essai sur le syndrome de Lennox-Gastaut, un effet sur les crises atoniques a pu être observé dès la concentration plasmatique de 18 microgrammes/ml. Des taux de felbamate atteignant 137 microgrammes/ml ont été observés chez certains patients traités dans la gamme posologique recommandée, sans problème de tolérance.

Distribution

Le felbamate et ses métabolites traversent la barrière hémato-encéphalique.

Patients ayant une insuffisance rénale : Lors d'un essai de pharmacocinétique à dose unique, la clairance et l'excrétion du felbamate ont été diminuées et la demi-vie augmentée en fonction du degré d'insuffisance rénale. L'ASC du felbamate chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 50 ml/min. a été augmentée d'environ 100 % par rapport à celle des sujets du groupe témoin (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Des études effectuées sur cellules bactériennes et de mammifères n'ont mis en évidence aucun pouvoir mutagène du produit. Les études conduites chez le rat et le lapin ont montré que le felbamate n'était pas toxique pour la reproduction, était dénué de pouvoir tératogène et demeurait sans effet sur la parturition et la lactation.

Des études de toxicité aiguë ont été conduites chez la souris (p.o. ; i.p.), chez le rat (p.o. ; i.p.) et chez le chien (p.o.). La DL_{50} orale fut supérieure à 5 g/kg tant chez la souris que chez le rat et supérieure à 2 g/kg chez le chien. La toxicité s'est manifestée essentiellement par un ptosis, une ataxie, des

tremblements, une diminution de l'activité et du tonus musculaire.

Lors d'études de toxicité conduites chez l'animal sur une durée maximale d'un an, des modifications hépatiques suggérant des phénomènes d'induction enzymatique sont apparues chez le rat. Chez le rat et la souris, des études conduites sur deux ans n'ont montré aucune élévation de l'incidence des tumeurs bénignes et malignes ni de l'incidence totale des tumeurs. Une augmentation d'incidence des tumeurs testiculaires interstitielles, observée chez des rats traités à dose élevée, n'a pas été retrouvée avec la dose faible ni lors d'études conduites pendant un an chez le rat et le chien, et pendant deux ans chez la souris. L'observation de ce type de tumeur n'est pas rare chez le rat. Cependant, chez l'homme, les tumeurs des cellules interstitielles des testicules sont rares. La pertinence de ces données pour l'évaluation du risque chez l'homme est douteuse.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Sorbitol (E 420)
Glycérol (E 422)
Cellulose dispersible (cellulose microcristalline + carmellose sodique)
Emulsion de siméthicone
Saccharine sodique
Parahydroxybenzoate de méthyle (E 218)
Polysorbate 80
Parahydroxybenzoate de propyle (E 216)
Benzoate de sodium (E 211)
Prosweet G#859*
Eau purifiée

*Composition du prosweet G#859 : glycérol (E 422), vanilline, éthylmaltol.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans, 1 mois après la première ouverture de la bouteille

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
Conserver le flacon soigneusement fermé afin de le protéger de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

- 50 ml en flacon (verre)
- 100 ml en flacon (verre)
- 230 ml en flacon (verre)
- 250 ml en flacon (verre)
- 450 ml en flacon (verre)
- 2300 ml en flacon (verre) (conditionnement hospitalier = 10*230 ml)
- 50 ml en flacon (PEHD)
- 100 ml en flacon (PEHD)
- 230 ml en flacon (PEHD)
- 250 ml en flacon (PEHD)
- 450 ml en flacon (PEHD)

- 2300 ml en flacon (PEHD) (conditionnement hospitalier = 10*230 ml)

Une seringue doseuse pour administration orale de 5,0 ml marquée CE est fournie (voir rubrique 6.6).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Bien secouer avant l'emploi.

Pas d'exigences particulières pour la manipulation.

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

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

Organon Belgium
Wetstraat 34/Rue de la Loi 34
B-1040 Brussel/Bruxelles/Brüssel
Tel/Tél: 0080066550123 (+32 2 2418100)
dpoc.benelux@organon.com

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

flacon en PEHD :

BE171832

LU: 1995120385

- 0785295: 50 ml
- 0785301: 100 ml
- 0219485: 230 ml
- 0785314: 250 ml
- 0785328: 450 ml
- 0785331: 2300 ml

flacon en verre :

BE375112

LU: 1995120385

- 0785345: 50 ml
- 0785359: 100 ml
- 0764183: 230 ml
- 0785362: 250 ml
- 0785376: 450 ml
- 0785393: 2300 ml

Statut légal de délivrance : Médicament soumis à prescription médicale.

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

Date de première autorisation : 7 novembre 1995

Date de dernier renouvellement : 15 mai 2008

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Base file: NL/H/XXXX/IA/757/G - Heist site name change

Updated with: MAH address change + Luxembourg MA & national numbers + appendix V v29

Date d'approbation : 03/2025