

Résumé des caractéristiques du produit (RCP)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

OSPOLOT 50 mg, comprimé pelliculé

OSPOLOT 200 mg, comprimé pelliculé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Sultiame.....50 mg
Pour un comprimé pelliculé

Sultiame.....200 mg
Pour un comprimé pelliculé sécable

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

Comprimé pelliculé sécable

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement du Syndrome de Pointes-Ondes Continues du Sommeil (POCS) après échec des thérapeutiques disponibles et appropriées.

4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré par des médecins compétents dans le traitement de l'épilepsie (neurologues, pédiatres).

La posologie doit être déterminée de façon individuelle.

La dose d'entretien est de l'ordre de 5 à 10 mg/kg de poids corporel par jour. Elle doit être atteinte progressivement, par paliers en une à deux semaines. Il est également possible de débiter d'emblée le traitement avec la dose d'entretien.

La dose quotidienne doit être répartie dans la mesure du possible en trois doses quotidiennes. En observant cette répartition de la dose quotidienne, une concentration plasmatique constante du produit sera atteinte en cinq à six jours.

Les comprimés pelliculés se prennent sans les croquer avec de l'eau (environ 1 verre d'eau). Cette spécialité n'est pas adaptée à l'enfant de moins de 6 ans.

La durée d'utilisation dépend de la réponse individuelle du patient. En l'absence de succès thérapeutique, le traitement au sultiame doit être interrompu au bout d'un mois environ.

OSPOLOT ne doit pas être arrêté brutalement. L'arrêt du traitement peut se faire rapidement sur une à deux semaines.

4.3. Contre-indications

Contre-indications absolues

Le sultiame ne doit pas être utilisé en cas de :

- hypersensibilité connue au sultiame, à d'autres sulfamides ou à l'un des excipients (voir rubrique 6.1)
- troubles de la fonction rénale
- antécédents de troubles psychiatriques
- porphyrie
- hyperthyroïdie
- hypertension artérielle non traitée

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le sultiame doit être impérativement arrêté devant l'apparition d'une myélosuppression ou d'exanthèmes allergiques. Il est donc conseillé aux patients de consulter immédiatement un médecin et de faire effectuer un hémogramme en cas de survenue de fièvre, de maux de gorge, d'éruptions cutanées et/ou d'adénopathies avec ou sans symptômes grippaux.

Dans le cadre d'un traitement à long terme, l'hémogramme et les paramètres de la fonction rénale doivent être contrôlés régulièrement. Il est conseillé de réaliser un contrôle avant le début du traitement au sultiame, par la suite le contrôle doit avoir lieu une fois par semaine au cours du premier mois de traitement, puis une fois par mois. Après les six premiers mois de traitement, deux à quatre contrôles annuels suffisent.

Les thrombopénies ou leucopénies progressives, généralement accompagnées de symptômes cliniques tels que fièvre ou maux de gorge, nécessitent l'interruption du traitement.

Le traitement doit être également interrompu devant une augmentation continue de la créatinine sérique.

En cas de réactions allergiques sévères, le sultiame doit être arrêté immédiatement.

Comme chez d'autres inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (ex. topiramate, acétazolamide), une acidose métabolique peut également survenir sous sultiame. Cette éventualité doit être envisagée en présence de symptômes correspondants (hyperventilation compensatoire, fatigue, manque d'appétit). Une acidose métabolique chronique non traitée peut entraîner une néphrolithiase ou de l'ostéoporose ainsi qu'une diminution de la croissance chez les enfants.

Des cas de pensées suicidaires et de comportement suicidaire ont été rapportés chez des patients qui étaient traités avec des antiépileptiques dans différentes indications. Une méta-analyse d'études randomisées contrôlées contre placebo sur des antiépileptiques a également montré un risque légèrement supérieur de survenue de pensées suicidaires et de comportement suicidaire. Le mécanisme de cet effet indésirable n'est pas établi et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'une majoration de ce risque lors de la prise de sultiame.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance, afin de détecter tout signe de pensées suicidaires et de comportement suicidaire, et un traitement approprié devrait être envisagé. Il y a lieu de conseiller aux patients (et à leurs soignants) de recourir à une aide médicale, lorsque des signes de pensées suicidaires ou de comportement suicidaire apparaissent.

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

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

Effet du sultiame sur la concentration plasmatique d'autres médicaments

Le sultiame est un inhibiteur de l'iso-enzyme CYP2C et peut augmenter par ce mécanisme la concentration plasmatique d'autres médicaments. Ainsi, l'action de certains autres médicaments administrés simultanément et qui sont dégradés par ces mêmes enzymes peut être renforcée. Des réactions toxiques peuvent être alors observées.

En cas d'association avec sultiame, il faut réduire le cas échéant la posologie des principes actifs suivants : phénytoïne, barbituriques, diazépam, imipramine, diclofénac, ibuprofène, naproxène, warfarine, oméprazole, proguanil, propranolol, rétinol et tolbutamide.

En cas d'association du sultiame à la phénytoïne, la concentration plasmatique de celle-ci peut être considérablement augmentée. Cette association requiert une surveillance particulièrement accrue et des contrôles fréquents des taux plasmatiques de phénytoïne, spécialement en cas d'insuffisance rénale.

Dans des cas isolés, une augmentation du taux sanguin de lamotrigine peut être observée en cas d'association avec le sultiame. Il est donc conseillé de contrôler le taux plasmatique de lamotrigine de façon fréquente au début du traitement.

En cas d'association du sultiame avec la primidone, l'intensité des effets secondaires des deux médicaments peut augmenter, en particulier chez l'enfant, des vertiges, une démarche incertaine et une somnolence peuvent être observés.

Médicaments pouvant diminuer la concentration plasmatique du sultiame

La concentration plasmatique du sultiame peut être diminuée par le phénobarbital, la phénytoïne, la primidone et la carbamazépine.

En raison des interactions, notamment lors d'une administration simultanée de plusieurs antiépileptiques, il est recommandé de contrôler les concentrations plasmatiques et le cas échéant d'ajuster la posologie du sultiame.

Dans une étude *in vitro*, on a pu observer que les antiacides peuvent adsorber le sultiame. Ceci concerne particulièrement le trisilicate de magnésium.

Autres interactions

Au cours d'un traitement par le sultiame, la consommation d'alcool est déconseillée, en effet les sulfamides possèdent une action similaire au disulfirame et le sultiame qui est un dérivé des sulfamides pourrait théoriquement développer un effet similaire. Cette symptomatologie comporte une réaction systémique très désagréable, qui toutefois s'autolimite, reposant sur une vasodilatation et comportant des maux de tête pulsatiles, une dépression respiratoire, des nausées, des vomissements, une tachycardie, une hypotension, une amblyopie, un état de confusion, des réactions de choc, des arythmies, une perte de connaissance et des convulsions. Ces symptômes peuvent survenir avec une intensité et une durée très variables.

4.6. Grossesse et allaitement

Il existe des études expérimentales démontrant les effets embryotoxiques du sultiame. Cependant, un risque potentiel quelconque pour l'être humain n'est pas connu. Il n'y a pas de données disponibles chez l'homme concernant l'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement. OSPOLOT n'est pas recommandé pendant la grossesse et l'allaitement

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

Ce médicament peut modifier, par l'apparition de vertiges ou de somnolence, les réflexes, de telle manière que l'aptitude à la conduite de véhicules ou de machines peut être affectée. Ceci est aggravé par la prise d'alcool.

4.8. Effets indésirables

L'évaluation des effets indésirables est basée sur la fréquence d'apparitions observées :

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)

Très rare ($< 1/10\ 000$)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les effets indésirables sont observés plus souvent dans le cadre de traitement en association que dans le cas de monothérapie.

Les effets secondaires suivants peuvent survenir en fonction de la dose, et surtout en début de traitement :

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquent : tachypnée, hyperpnée ou dyspnée. Notamment au début du traitement : hoquet (ce symptôme régresse spontanément dans la majorité des cas en 1 à 2 semaines, ou après une réduction transitoire de la dose ; il peut être prévenu par une augmentation progressive de la posologie).

Affections hématologiques et du système lymphatique

Très rare : leucopénie, granulocytopénie, neutropénie, thrombopénie.

Affections gastro-intestinales

Très fréquent : survenue de douleurs gastriques surtout en début de traitement.

Fréquent : nausées et vomissements. Ces symptômes régressent spontanément dans la majorité des cas en une à deux semaines ou après une réduction transitoire de la dose. Ils peuvent être prévenus par une augmentation progressive de la posologie.

Affections hépatobiliaires

Très rare : réaction hépatotoxique, augmentation des enzymes hépatiques.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquent : perte de l'appétit, notamment en début de traitement. Elle régresse spontanément dans la majorité des cas en 1 à 2 semaines ou après une réduction transitoire de la dose ; elle peut être prévenue par une augmentation progressive de la posologie). Perte de poids.

Très rare : acidose métabolique (voir rubrique 4.4 Mises en garde et précautions). En cas d'acidose métabolique, il peut se produire une hyperventilation compensatoire.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Peu fréquent : arthralgies, symptômes myasthéniques.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Rares : exanthèmes.

Fréquence indéterminée : syndrome de Stevens-Johnson ou syndrome de Lyell, syndrome de DRESS ou réaction d'hypersensibilité généralisée.

Le syndrome de Stevens-Johnson associe de la fièvre, l'atteinte simultanée de plusieurs muqueuses, la destruction par nécrose de l'épiderme, l'atteinte de certains organes internes, des myalgies et un méléna.

Le syndrome de DRESS associe à divers degrés, fièvre, atteintes de l'état général, éruption cutanée, polyadénopathie, atteinte hépatique, atteintes de la fonction rénale, hyperéosinophilie.

En cas de syndrome de Stevens-Johnson ou syndrome de Lyell, syndrome de DRESS, Ospolot 50 mg doit IMMEDIATEMENT et DEFINITIVEMENT être arrêté.

Affections cardiaques

Fréquent : angine de poitrine, tachycardies.

Affections vasculaires

Fréquence indéterminée : élévation ou diminution de la tension artérielle.

Affections du système nerveux

Fréquent : paresthésies des extrémités et de la face. Vertiges, céphalées, surtout en début de traitement. (Ces symptômes régressent spontanément dans la majorité des cas en 1 à 2 semaines ou après une réduction transitoire de la dose. Ils peuvent être prévenus par une augmentation progressive de la posologie.)

Peu fréquent : difficultés de raisonnement. Myasthénie. Etat de grand mal ou augmentation de crises épileptiques.

Fréquence indéterminée : polynévrites.

Affections psychiatriques

Peu fréquent : confusion voire un état d'agitation surtout en début de traitement. Ces manifestations associées disparaissent le plus souvent spontanément en une à deux semaines ou après une réduction transitoire de la dose. Elles peuvent être prévenues par une augmentation progressive de la posologie. Hallucinations, état d'anxiété ou manque d'élan.

Fréquence indéterminée : troubles du comportement tels que l'agressivité, irritabilité, troubles de l'humeur. Les psychoses latentes peuvent être activées par le traitement au sultiame.

Affections oculaires

Fréquent : diplopie.

Affections du rein et des voies urinaires

Rare : insuffisance rénale et rétention urinaires.

Affections des organes de reproduction et du sein

Rare : impuissance.

Dans un cas, l'administration d'Ospolot a conduit à une faiblesse progressive des membres, une hypersialorrhée, trouble de l'élocution, somnolence croissante jusqu'au coma. Les symptômes ont régressé dans les heures qui ont suivis l'arrêt du traitement par Ospolot.

Sultiame est un inhibiteur de l'anhydrase carbonique, à ce titre, les effets indésirables de l'inhibition de l'anhydrase carbonique, tels que la lithiase rénale, l'acidose métabolique, l'hémodilution ou les troubles électrolytiques ne peuvent pas être exclus lors de l'administration de sultiame (voir section 4.5).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté à l'aide de la fiche de déclaration des effets indésirables disponible dans le Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'informations (cf. Annexe D du PUT).

4.9. Surdosage

Observations et symptômes

Les observations et symptômes survenant au cours d'un surdosage comprennent : céphalées, vertiges, ataxie, obnubilation, catatonie, acidose métabolique avec cristaux de sultiame dans les urines. Le sultiame possède une faible toxicité aiguë. Les surdosages de 4 à 5 g de sultiame ne sont généralement pas fatals. Dans un cas, chez un adulte, la prise de 20 g de sultiame dans un but suicidaire a entraîné le décès du patient. Dans un autre cas, le patient a totalement récupéré.

Traitement des surdosages

Il n'existe aucun antidote spécifique. Le traitement dépend du statut clinique du patient. Une hospitalisation est requise. Un dosage de la concentration plasmatique est indiqué pour confirmer l'intoxication au sultiame et déterminer l'importance du surdosage. Les mesures usuelles (lavage gastrique et charbon activé pour diminuer la résorption et maintenir les fonctions vitales) doivent être effectuées. Pour traiter l'acidose, du bicarbonate de sodium peut être administré en perfusion. Il faut procéder à une correction soigneuse des troubles électrolytiques. Afin d'éviter les lésions rénales et une cristallurie, un traitement par diurèse alcaline est recommandé.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : AUTRES ANTIEPILEPTIQUES, code ATC : N03AX03

Mécanismes d'action :

Le sultiame est un dérivé des sulfamides. Il n'a aucune similitude structurale avec d'autres anticonvulsifs. Son mécanisme d'action n'est pas complètement élucidé. L'effet biologique le mieux documenté est l'inhibition de l'anhydrase carbonique centrale. Une action au niveau de l'homéostasie des neurotransmetteurs excitateurs et inhibiteurs a été décrite. Par ailleurs, le sultiame réduit l'entrée du sodium au niveau du neurone et en diminue ainsi le seuil d'excitabilité. L'effet antiépileptique de sultiame a été démontré sur les crises provoquées par électrochocs (rat et souris) ou par le pentétrazole (souris).

L'effet anticonvulsif du sultiame provoque une diminution des crises convulsives survenant chez l'enfant atteint d'épilepsie à paroxysmes rolandiques (épilepsie bénigne de l'enfant comprenant des pointes centro-temporales).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du sultiame n'a pas été systématiquement étudiée dans la population pédiatrique. Les données ci-dessous proviennent de plus de 120 patients des deux sexes. Ces patients étaient des enfants (n > 50), des adolescents et des adultes dont l'âge était compris entre 1,5 et 89 ans.

Absorption

Après prise orale, le sultiame est absorbé rapidement et presque entièrement au niveau de la partie supérieure de l'intestin grêle. L'incidence de la prise alimentaire sur l'absorption du sultiame n'a pas été étudiée.

La biodisponibilité orale du sultiame n'a également pas été étudiée.

Distribution

Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 1 à 5 heures. En dépit d'une pharmacocinétique linéaire, il existe de grandes fluctuations intra et interindividuelles des taux plasmatiques même après atteinte de l'état d'équilibre. Les concentrations plasmatiques thérapeutiques et toxiques n'ont pas été établies à ce jour. Des concentrations plasmatiques de sultiame comprises entre 1 et 6 µg/ml sont atteintes après administration d'environ 5 mg/kg de poids corporel.

La liaison du sultiame aux protéines plasmatiques est de 29% environ.

Le volume de distribution de ce médicament n'a pas été encore étudié chez l'homme. Le sultiame traverse la barrière hémato-encéphalique. Le rapport entre la concentration plasmatique et la concentration dans le liquide céphalo-rachidien n'a pas été déterminé à ce jour. On suppose également que le sultiame passe la barrière placentaire et peut se retrouver dans le lait maternel. Il peut ainsi parvenir au fœtus ainsi qu'au nourrisson au cours de l'allaitement. (voir rubrique 4.3 Contre-indications et 4.6 Grossesse et allaitement).

Métabolisme

Deux métabolites du sultiame ont été identifiés dans les urines de l'homme. Le métabolite le plus important au niveau quantitatif est représenté par le sultiame hydroxylé, dépourvu d'activité anticonvulsive.

Élimination

La demi-vie du sultiame se situe entre 2 et 16 heures. Les demi-vies dans le cadre d'un traitement combiné avec des antiépileptiques inducteurs d'enzymes, sont plus courtes que lors d'une monothérapie. Après administration orale, 80 à 90% de la dose sont éliminés par les reins, 10 à 20% par sécrétion biliaire dans les selles. Environ 30% sont éliminés par voie rénale sans subir de transformation au bout de 24 heures. Plus de 25% du produit sont éliminés sous forme de métabolite (sultiame hydroxylé).

5.3. Données de sécurité préclinique

Après administration de doses répétées par voie orale chez le rat et le chien des cristaux de sultiame ont été retrouvés dans les urines.

Le sultiame n'a pas montré de potentiel génotoxique dans une batterie de tests conventionnels in vitro et in vivo.

Aucune étude concernant le potentiel cancérogène du sultiame n'a été réalisée.

Le sultiame n'a pas été suffisamment étudié concernant son potentiel toxique sur la reproduction. Une étude chez le rat a montré une embryotoxicité à des concentrations toxiques pour la mère. Il n'y a pas eu d'étude sur la fertilité, le développement péri- et postnatal. Aucune étude chez l'animal juvénile n'a été réalisée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Gélatine, hypromellose, lactose monohydrate, macrogol 400, stéarate de magnésium (origine végétale), amidon de maïs, silice colloïdale, talc, dioxyde de titane (E 171).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

Conservation

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date de péremption indiquée sur l'emballage (EXP {MM/AAAA}).

6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver dans l'emballage d'origine à une température inférieure à 25°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur.

OSPOLOT 50 mg comprimé pelliculé

1 flacon en polyéthylène ou en verre brun de 50 comprimés pelliculés avec fermeture de sécurité enfant (polyéthylène).

OSPOLOT 200 mg comprimé pelliculé sécable

1 flacon en polyéthylène ou en verre brun de 50 comprimés pelliculés sécables avec fermeture de sécurité enfant (polyéthylène).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

**7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION
INRESA**

1, RUE JEAN MONNET
68870 BARTENHEIM
FRANCE

8. NUMEROS(S) D'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

OSPOLOT 50 mg comprimé pelliculé
34009 589 001 5 0 : flacon en polyéthylène de 50 comprimés
34009 589 001 6 7 : flacon en verre de 50 comprimés

OSPOLOT 200 mg comprimé pelliculé sécable
34009 589 001 7 4 : flacon en polyéthylène de 50 comprimés
34009 589 001 8 1 : flacon en verre de 50 comprimés

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

Date de première autorisation :

OSPOLOT 50 mg comprimé pelliculé : 19/03/2015

OSPOLOT 200 mg comprimé pelliculé sécable : 04/03/2015

Date de dernier renouvellement : 9 mai 2019

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

19/05/2019

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTION POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière réservée aux spécialistes en pédiatrie ou en neurologie.