

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
17 octobre 2018

Date d'examen par la Commission : 3 octobre 2018

lacosamide**VIMPAT 50mg, comprimé pelliculé**

B/14 (CIP : 34009 388 295 7 0)

B/56 (CIP : 34009 388 296 3 1)

B/56 x 1 comprimé (conditionnement unitaire) (CIP : 34009 224 733 1 4)

VIMPAT 100 mg, comprimé pelliculé

B/56 (CIP : 34009 388 299 2 1)

B/56 x 1 comprimé (conditionnement unitaire) (CIP : 34009 224 734 8 2)

VIMPAT 150 mg, comprimé pelliculé

B/56 (CIP : 34009 388 301 7 0)

B/56 x 1 comprimé (conditionnement unitaire) (CIP : 34009 224 735 4 3)

VIMPAT 200 mg, comprimé pelliculé

B/56 (CIP : 34009 388 304 6 0)

B/56 x 1 comprimé (conditionnement unitaire) (CIP : 34009 224 736 0 4)

VIMPAT 10 mg/ml, sirop

B/1, flacon de 200 ml (CIP : 34009 221 981 4 9)

VIMPAT 10 mg/ml, solution pour perfusion

B/1, flacon de 20 ml (CIP : 34009 388 309 8 9)

Laboratoire UCB PHARMA SA

Code ATC	N03AX18 (antiépileptique)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« VIMPAT est indiqué en monothérapie et en association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez [...] <u>les enfants à partir de 4 ans</u> présentant une épilepsie. »

Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée

SMR	Important
ASMR	<p>Compte tenu de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la démonstration de la supériorité du lacosamide, en association avec d'autres antiépileptiques, sur la variation de la fréquence des crises par rapport au placebo, - l'absence de comparaison directe à des comparateurs cliniquement pertinents actifs, - du besoin médical à disposer de nouveaux traitements pour la prise en charge de l'épilepsie de l'enfant, <p>la Commission considère que VIMPAT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) en monothérapie et en association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les enfants à partir de 4 ans présentant une épilepsie.</p>
ISP	VIMPAT n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Vimpat est une alternative en traitement de première intention en monothérapie et une alternative en traitement de deuxième intention en association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'enfant à partir de 4 ans présentant une épilepsie.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure centralisée)	AMM initiale (en association) : 29/08/2008 Extension d'indication (chez l'enfant à partir de 4 ans) : 14/09/2017 L'AMM est associée à un PGR.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2017 N Système nerveux N03 Antiépileptique N03A Antiépileptique N03AX Autre antiépileptique N03AX18 Lacosamide

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription des spécialités VIMPAT sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'extension d'indication « en monothérapie et en association, dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les enfants à partir de 4 ans, présentant une épilepsie. »

Pour rappel, la Commission a donné un avis favorable à l'inscription de VIMPAT sur les deux listes de remboursement dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les patients atteints d'épilepsie âgés de 16 ans et plus :

- en monothérapie, avec un service médical rendu important et pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V), chez l'adulte et l'adolescent (16-18 ans) présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée (avis de la Commission de la Transparence du 6 décembre 2017)¹ ;
- en association avec un service médical rendu important et pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V), par rapport aux autres thérapeutiques disponibles (avis de la Commission de la Transparence du 4 mars 2009)².

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« VIMPAT est indiqué en monothérapie et en association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 4 ans présentant une épilepsie. »

¹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 6 décembre 2017. Inscription de VIMPAT. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-04/vimpat_-_ct-6048.pdf [consulté le 12/02/2018].

² HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 4 mars 2009. Extension d'indication de VIMPAT. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16249_VIMPAT_PIC_EI_Avis2_CT16249.pdf [consulté le 12/02/2018].

Compte tenu des évaluations précédentes, l'indication examinée dans le présent avis concerne les patients âgés de 4 à 15 ans ^{1,2}.

04 POSOLOGIE

« Posologie

Le lacosamide doit être administré en deux prises par jour (habituellement une le matin et une le soir).

Le lacosamide peut être pris avec ou sans nourriture.

Si une dose est oubliée, il convient d'indiquer au patient de prendre immédiatement la dose oubliée et ensuite de prendre la dose suivante de lacosamide à l'heure habituelle prévue. Si le patient s'aperçoit de l'oubli dans les 6 heures précédant la prochaine prise, il convient de lui indiquer d'attendre pour prendre la prochaine dose de lacosamide à l'heure habituellement prévue. Les patients ne doivent pas prendre une double dose.

Adolescents et enfants pesant 50 kg ou plus et adultes

Le tableau suivant résume la posologie recommandée pour les adolescents et les enfants pesant 50 kg ou plus, et pour les adultes. Le tableau ci-dessous présente des informations supplémentaires.

	Monothérapie	Traitement en association
Dose initiale	100 mg/jour ou 200 mg/jour	100 mg/jour
Dose de charge unique (si applicable)	200 mg	200 mg
Titration (paliers progressifs)	50 mg deux fois par jour (100 mg/jour) à intervalle d'une semaine	50 mg deux fois par jour (100 mg/jour) à intervalle d'une semaine
Dose maximale recommandée	Jusqu'à 600 mg/jour	Jusqu'à 400 mg/jour

Monothérapie

La dose initiale recommandée est de 50 mg deux fois par jour, et doit être augmentée jusqu'à la dose thérapeutique initiale de 100 mg deux fois par jour après une semaine.

Le traitement peut également être initié à la dose de 100 mg de lacosamide deux fois par jour, en fonction de l'évaluation par le médecin de la nécessité de réduire le nombre de crises versus les effets indésirables potentiels.

En fonction de la réponse et de la tolérance, la dose d'entretien peut être augmentée chaque semaine de 50 mg deux fois par jour (100 mg/jour) jusqu'à la dose quotidienne maximale recommandée de 300 mg deux fois par jour (600 mg/jour).

Chez les patients ayant atteint une dose supérieure à 400 mg/jour et ayant besoin d'un médicament antiépileptique supplémentaire, la posologie recommandée en association ci-dessous doit être suivie.

Traitement en association

La dose initiale recommandée est de 50 mg deux fois par jour, et doit être augmentée jusqu'à la dose thérapeutique initiale de 100 mg deux fois par jour après une semaine.

En fonction de la réponse et de la tolérance, la dose d'entretien peut être augmentée chaque semaine de 50 mg deux fois par jour (100 mg/jour), jusqu'à la dose quotidienne maximale recommandée de 400 mg (200 mg deux fois par jour).

Instauration du traitement par lacosamide par une dose de charge

Le traitement peut aussi être instauré par une dose de charge unique de 200 mg, suivie environ 12 heures plus tard d'une posologie d'entretien de 100 mg deux fois par jour (200 mg/jour). Les

ajustements de dose ultérieurs doivent être effectués en fonction de la réponse et de la tolérance individuelles, comme indiqué ci-dessus. Une dose de charge peut être administrée lorsque le médecin souhaite obtenir rapidement, pour un patient, la concentration plasmatique à l'état d'équilibre et l'effet thérapeutique. Elle doit être administrée sous surveillance médicale en tenant compte d'une possible augmentation de l'incidence des effets indésirables affectant le système nerveux central (voir rubrique 4.8 du RCP). L'administration d'une dose de charge n'a pas été étudiée en situation aiguë comme l'état de mal épileptique.

Arrêt du traitement

Conformément à la pratique clinique actuelle, si le lacosamide doit être interrompu, il est recommandé d'arrêter le traitement progressivement (par exemple en diminuant la dose quotidienne de 200 mg par semaine).

Populations particulières

[...]

Population pédiatrique

Le médecin doit prescrire la forme et le dosage les plus adaptés en fonction du poids et de la dose.

Adolescents et enfants pesant 50 kg ou plus

La posologie chez les adolescents et chez les enfants pesant 50 kg ou plus est identique à celle chez l'adulte (voir ci-dessus).

Enfants (à partir de 4 ans) et adolescents pesant moins de 50 kg

La dose est définie sur la base de la masse corporelle. Il est par conséquent recommandé de débiter le traitement avec le sirop puis de passer aux comprimés si souhaité.

Monothérapie

La dose initiale recommandée est de 2 mg/kg/jour et doit être augmentée jusqu'à la dose thérapeutique initiale de 4 mg/kg/jour après une semaine.

En fonction de la réponse et de la tolérance, la dose d'entretien peut être augmentée chaque semaine de 2 mg/kg/jour. La dose doit être augmentée progressivement jusqu'à obtention d'une réponse optimale. Chez les enfants pesant moins de 40 kg, une dose maximale pouvant atteindre 12 mg/kg/jour est recommandée. Chez les enfants pesant de 40 à moins de 50 kg, une dose maximale de 10 mg/kg/jour est recommandée.

Le tableau suivant résume la posologie recommandée en monothérapie pour les adolescents et les enfants pesant moins de 50 kg.

Dose initiale	2 mg/kg/jour
Dose de charge unique	Non recommandée
Titration (paliers progressifs)	2 mg/kg/jour chaque semaine
Dose maximale recommandée chez les patients < 40 kg	Jusqu'à 12 mg/kg/jour
Dose maximale recommandée chez les patients ≥ 40 kg et < 50 kg	Jusqu'à 10 mg/kg/jour

Traitement en association

La dose initiale recommandée est de 2 mg/kg/jour et doit être augmentée jusqu'à la dose thérapeutique initiale de 4 mg/kg/jour après une semaine.

En fonction de la réponse et de la tolérance, la dose d'entretien peut être augmentée chaque semaine de 2 mg/kg/jour. La dose doit être augmentée progressivement jusqu'à obtention d'une réponse optimale. Chez les enfants pesant moins de 20 kg, compte tenu d'une clairance accrue comparée aux adultes, une dose maximale pouvant atteindre 12 mg/kg/jour est recommandée. Chez les enfants pesant de 20 à moins de 30 kg une dose maximale de 10 mg/kg/jour est recommandée et chez les enfants pesant de 30 à moins de 50 kg une dose maximale de

8 mg/kg/jour est recommandée. Cependant, dans les études en ouvert (voir rubrique 4.8 et 5.2 du RCP) une dose allant jusqu'à 12 mg/kg/jour a été utilisée chez un nombre restreint de ces enfants.

Le tableau suivant résume la posologie recommandée en traitement en association pour les enfants et les adolescents pesant moins de 50 kg.

Dose initiale	2 mg/kg/jour
Dose de charge unique	Non recommandée
Titration (paliers progressifs)	2 mg/kg/jour chaque semaine
Dose maximale recommandée chez les patients < 20 kg	Jusqu'à 12 mg/kg/jour
Dose maximale recommandée chez les patients ≥ 20 kg et < 30 kg	Jusqu'à 10 mg/kg/jour
Dose maximale recommandée chez les patients ≥ 30 kg et < 50 kg	Jusqu'à 8 mg/kg/jour

Dose de charge

L'administration d'une dose de charge n'a pas été étudiée chez les enfants. L'utilisation d'une dose de charge n'est pas recommandée chez les adolescents et les enfants pesant moins de 50 kg.

Enfants de moins de 4 ans

La tolérance et l'efficacité du lacosamide chez les enfants de moins de 4 ans n'ont pas été établies à ce jour. Il n'y a pas de donnée disponible. »

05 BESOIN MEDICAL

L'épilepsie se caractérise par la survenue de crises d'épilepsie spontanées. La prévalence de l'épilepsie est de 0,6 à 0,7 % de la population en France et dans 75 % des cas, la maladie s'est installée avant 18 ans³. La maladie et les comorbidités fréquemment associées peuvent entraîner une altération marquée de la qualité de vie du patient. Les crises d'épilepsie prolongées ou fréquentes et les états de mal épileptique peuvent compliquer l'évolution et menacer la vie.

On distingue les crises partielles des crises généralisées. Les crises partielles impliquent initialement une région limitée du cerveau. Elles sont dites simples ou complexes selon la présence ou non d'une perte de conscience. Les crises partielles peuvent se généraliser lorsqu'elles s'étendent à d'autres régions du cerveau. Les crises généralisées d'emblée sont sous-tendues par un réseau bilatéral cortico-sous-cortical. Elles peuvent être de différents types : absence, myoclonique, clonique, tonico-clonique, tonique ou atonique. La classification des épilepsies et syndromes épileptiques de l'ILAE (*International League Against Epilepsy*) a récemment un peu modifié la terminologie⁴.

Epilepsie précoce^{5,6}

Il existe de nombreuses maladies se traduisant par des symptômes épileptiques et se manifestant très tôt. Outre le développement d'épilepsies focales avec lésion identifiée ou d'épilepsies focales idiopathiques bénignes qui sont les plus fréquentes, des épilepsies spécifiques développées dans le cadre de maladies syndromiques, plus rares, sont retrouvées chez l'enfant.

³ INSERM (Unité 1106 "Institut de neurosciences des systèmes"), Chauvel P. Epilepsie. Dossier d'information. 2012. Site Inserm : <http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/epilepsie>. [accédé le 28/04/2016].

⁴ Berg AT et col. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010;51(4):676-85.

⁵ Collège des Enseignants de Neurologie. Epilepsies de l'enfant et l'adulte. <https://www.cen-neurologie.fr/deuxieme-cycle%20/epilepsies-lenfant-ladulte> [Consulté le 16/02/2018].

⁶ Fondation Française pour la Recherche sur l'Epilepsie. Les différentes formes d'épilepsies de l'enfance. *Recherches et perspectives* 2015:2-3.

Le syndrome de West (spasmes infantiles) et le syndrome de Dravet (épilepsie myoclonique sévère) se développent notamment avant l'âge d'un an.

Le syndrome de Lennox-Gastaut avec absences atypiques et crises toniques, ainsi que le syndrome de Doose (épilepsie myoclonico-astatique) sont retrouvés chez l'enfant à partir de 2 ans. Ces syndromes sont marqués par un retard cognitif, des troubles psychomoteurs, psychiatriques dont des troubles du comportement, conséquences de la répétition des crises mais aussi des maladies cérébrales elles-mêmes.

Prise en charge

Le traitement des épilepsies est, dans la grande majorité des cas, médicamenteux.

Lors de la prescription d'un antiépileptique, le type d'épilepsie et surtout le type de crises, les comorbidités, les traitements associés, les caractéristiques de l'enfant (sexe, troubles du comportement) sont pris en compte.

Il est recommandé d'avoir recours en première intention à une monothérapie à doses progressives pour éviter les effets indésirables de début de traitement (troubles digestifs et somnolence). En cas de besoin, cette monothérapie sera augmentée progressivement jusqu'à la posologie maximale tolérée. En cas d'échec ou d'intolérance, un autre médicament en monothérapie doit être envisagé dans les mêmes conditions.

Dans les cas généraux, il est recommandé d'utiliser une bithérapie uniquement après l'échec d'au moins deux monothérapies. Une démarche d'association pourra être utilisée plus rapidement dans certaines formes sévères. L'utilisation d'une trithérapie ou d'une quadrithérapie doit être strictement réservée aux cas les plus graves. L'épilepsie et son traitement doivent être réévalués, en centre spécialisé, en cas d'échec d'une ou de plusieurs bithérapies.

Les patients atteints d'épilepsie pharmaco-résistante, dont la qualité de vie peut être fortement altérée, justifient une prise en charge à la fois médicale et médico-sociale.

Le besoin de nouveaux antiépileptiques est toujours d'actualité. En effet, on estime à environ 20 à 30 % la fréquence actuelle des épilepsies pharmaco-résistantes^{7,8}. C'est particulièrement le cas dans les épilepsies partielles, bien que leur taux actuel de pharmaco-résistance ne soit pas exactement connu. L'épilepsie pharmaco-résistante aboutit à un sur-risque de décès.

La plupart des antiépileptiques adjuvants pour l'épilepsie partielle récents n'ont pas démontré une supériorité en matière d'efficacité par rapports aux antiépileptiques plus anciens. Même si le profil de tolérance des nouveaux antiépileptiques est globalement meilleur, ceci n'a pas eu d'impact sur les taux d'arrêt du traitement quelle qu'en soit la cause. Par ailleurs, de nouveaux effets indésirables graves, bien que rares, ont été signalés avec les nouveaux antiépileptiques.

Par rapport à l'adulte, le choix des antiépileptiques avec une AMM est restreint chez l'enfant. De plus, peu de données d'efficacité sont disponibles pour les antiépileptiques autorisés dans la population pédiatrique.

Au total, le besoin médical est partiellement couvert et il existe un besoin à disposer d'alternatives efficaces et bien tolérées tout particulièrement chez l'enfant.

⁷ Duncan JS, Sander JW, Sisodiya SM, Walker MC, Adult Epilepsy. Lancet 2006; 367; 1087-1100.

⁸ Perucca E, French J, Bialer M. Development of new antiepileptic drugs, challenges, incentives and recent advantages. Neurology, 2007; 6; 793-804

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents de VIMPAT sont les autres antiépileptiques indiqués dans le traitement, en monothérapie ou en association, des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire, chez l'enfant à partir de 4 ans et l'adolescent jusqu'à 15 ans présentant une épilepsie. Ces spécialités sont présentées dans le tableau ci-après.

Pour les spécialités à base de phénobarbital sous formes orales, et MYSOLINE (primidone), la place dans la stratégie thérapeutique est limitée⁹:

- au traitement de recours en cas de contrôle insuffisant des crises par les antiépileptiques actuellement utilisés en première intention,
- et au traitement des patients traités depuis longtemps par phénobarbital et bien équilibrés, pour lesquels il n'y a pas lieu de modifier le traitement.

Les spécialités TEGRETOL sont des traitements de première intention des épilepsies partielles chez l'adulte et l'enfant. La carbamazépine peut être utilisée en seconde intention dans les crises généralisées tonico-cloniques en tenant compte du risque d'aggravation des absences et des myoclonies¹⁰.

Excepté chez les jeunes filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et les femmes enceintes (voir infra), les spécialités à base d'acide valproïque et ses dérivés sont recommandées :

- en première intention dans le traitement des épilepsies généralisées idiopathiques (épilepsie myoclonique juvénile, épilepsie-absences et épilepsie avec crises tonico-cloniques généralisées prédominantes), comme la lamotrigine ;
- en seconde intention dans le traitement des épilepsies partielles ; les médicaments recommandés en première intention dans cette indication sont la carbamazépine, la lamotrigine, le lévétiracétam et l'oxcarbazépine.

Ces spécialités ne doivent pas être utilisées chez les jeunes filles, adolescentes, femmes en âge de procréer ou enceintes, tant que des alternatives thérapeutiques sont efficaces ou bien tolérées, compte tenu des risques de malformations congénitales et troubles neuro-développementaux liés à l'exposition in utero au valproate de sodium.

Les spécialités RIVOTRIL sont un traitement d'appoint en association ou en monothérapie temporaire des épilepsies généralisées ou partielles¹¹.

⁹ Commission de la transparence, avis du 7/12/2016

¹⁰ Commission de la transparence, avis du 13/09/2017

¹¹ Commission de la transparence, avis du 5/07/2017

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
Spécialités ayant l'AMM en monothérapie ou en association avec d'autres antiépileptiques						
GARDENAL (phénobarbital) <i>Sanofi</i>	Oui	<p>Chez l'enfant :</p> <p>Soit en monothérapie,</p> <p>Soit en association à un autre traitement antiépileptique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques; - Traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire. 	07/12/2016 (RI)	Important	Sans objet.	Oui
KANEURON (phénobarbital) <i>Serb</i>	Oui		07/12/2016 (RI)	Important	Sans objet.	Oui
ALEPSAL (phénobarbital/ caféine anhydre) <i>Genevrier</i>	Oui		07/12/2016 (RI)	Important	Sans objet.	Oui
MYSOLINE (primidone) <i>Serb</i>	Oui		07/12/2016 (RI)	Important	Sans objet.	Oui
TEGRETOL (carbamazépine) <i>Novartis</i>	Oui		13/09/2017 (RI)	Important	Sans objet.	Oui
DI-HYDAN (phénytoïne) <i>Efiscience</i>	Oui		04/12/2013 (RI)	Important	Sans objet.	Oui
TRILEPTAL (oxcarbazépine) <i>Novartis</i>	Oui		En monothérapie ou en association à un autre traitement antiépileptique chez l'enfant à partir de 6 ans : traitement des crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire.	20/01/2016 (RI)	Important	Sans objet.
RIVOTRIL (clonazepam) <i>Roche</i>	Oui	Dans le traitement de l'épilepsie chez l'enfant, soit en monothérapie temporaire, soit en association à un autre traitement antiépileptique: - traitement des épilepsies généralisées: crises cloniques, toniques, tonico-cloniques, absences, crises myocloniques, atoniques, spasmes infantiles et syndrome de Lennox-Gastaut; - traitement des épilepsies partielles: crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.	05/07/2017 (RI)	Important	Sans objet.	Oui

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
EPITOMAX (topiramate) <i>Janssen</i>	Oui	<ul style="list-style-type: none"> - En monothérapie chez 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, 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. 	27/09/2017 (RI)	Important	Sans objet.	Oui
LAMICTAL (lamotrigine) <i>GSK</i>	Oui	<p>Adolescents âgés de 13 ans et plus :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Traitement en monothérapie ou en association des épilepsies partielles et généralisées (incluant crises tonico-cloniques) - Crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut : en association à un autre traitement mais peut être l'antiépileptique de 1^{ère} intention dans le syndrome de Lennox-Gastaut. <p>Enfants et adolescents de 2 à 12 ans :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Traitement en association des épilepsies partielles et généralisées (incluant crises tonico-cloniques et les crises associées à un syndrome de Lennox-Gastaut) - Traitement en monothérapie des absences typiques. 	02/10/2013 (RI)	Important	Sans objet.	Oui
NEURONTIN (gabapentine) <i>Pfizer</i>	Oui	<ul style="list-style-type: none"> - En monothérapie dans le traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire à partir de 12 ans ; - En association dans le traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire à partir de 6 ans. 	20/01/2016 (RI)	Important	Sans objet.	Oui
KEPPRA et ses génériques (lévétiracétam) <i>UCB Pharma</i>	Oui	<p>En monothérapie dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'adolescent à partir de 16 ans présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée.</p> <p>En association :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte, l'adolescent, l'enfant et le nourrisson à partir de 1 mois présentant une épilepsie - Dans le traitement des crises myocloniques de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans présentant une épilepsie myoclonique juvénile - Dans le traitement des crises généralisées tonico-cloniques primaires de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans présentant une épilepsie généralisée idiopathique. 	17/04/2013 (RI)	Important	Sans objet.	Oui

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
LEVIDCEN (lévétiracétam) <i>Advicenne</i>	Oui	En monothérapie dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les patients à partir de 16 ans présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée. En association: - dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte, et l'enfant à partir de 4 ans présentant une épilepsie - dans le traitement des crises myocloniques de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans présentant une épilepsie myoclonique juvénile - dans le traitement des crises généralisées tonico-cloniques primaires de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans présentant une épilepsie généralisée idiopathique.	01/04/2015 (inscription)	Important	ASMR V	Oui
DEPAKINE MICROPAKINE (valproate de sodium) <i>Sanofi</i>	Oui	Chez l'enfant : soit en monothérapie, soit en association à un autre traitement antiépileptique : - Traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonicocloniques, absences, crises myocloniques, atoniques, et syndrome de Lennox-Gastaut ; - Traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.	08/06/2016 (RI)	Important	Sans objet.	Oui
SABRIL (vigabatrine) <i>Sanofi</i>	Oui	En association avec un autre traitement antiépileptique, traitement des épilepsies partielles résistantes, avec ou sans généralisation secondaire, lorsque toutes les autres associations thérapeutiques appropriées se sont révélées insuffisantes ou mal tolérées. SABRIL est indiqué chez le nouveau-né, l'enfant, l'adolescent. Traitement en monothérapie des spasmes infantiles (syndrome de West)	05/10/2016 (RI)	Important	Sans objet.	Oui
Spécialités ayant l'AMM uniquement en association à d'autres antiépileptiques						
URBANYL (clobazam) <i>Sanofi</i>	Oui	Chez l'enfant de plus de 6 ans, en association à un autre traitement antiépileptique dans le traitement : - des épilepsies partielles (crises partielles avec ou sans généralisation secondaire). - des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonicocloniques, absences, crises myocloniques, atoniques, spasmes infantiles et syndrome de Lennox-Gastaut.	07/09/2016 (RI)	Important	Sans objet.	Oui

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
LIKOZAM (clobazam) <i>Advicenne</i>	Oui	En association avec un autre traitement antiépileptique chez les enfants de plus de 2 ans, lorsque le traitement avec un ou plusieurs antiépileptiques est inefficace : traitement des épilepsies partielles simples ou complexes, avec ou sans généralisation secondaire et traitement de tous les types d'épilepsie généralisée (crises toniques / cloniques, crises myocloniques, crises d'absence).	21/09/2016 (inscription)	Important	ASMR V	Non
GABITRIL (tiagabine) <i>Cephalon</i>	Oui	Traitement des épilepsies partielles avec ou sans crises secondairement généralisées en association aux autres antiépileptiques lorsque ceux-ci sont insuffisamment efficaces. Ces médicaments sont réservés à l'adolescent de plus de 12 ans.	20/01/2016 (RI)	Modéré	Sans objet.	Oui
ZONEGRAN (zonisamide) <i>Eisai</i>	Oui	En association dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire à partir de 6 ans.	01/05/2015 (RI)	Important	ASMR V	Oui
FYCOMPA (perampanel) <i>Eisai</i>	Oui	En association dans le traitement des crises d'épilepsie partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'épilepsie. En association dans le traitement des crises généralisées tonico-cloniques primaires chez les adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'épilepsie généralisée idiopathique.	24/07/2013 (inscription)	Important	ASMR V	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

06.2 Comparateurs non médicamenteux

La stimulation du nerf vague s'adresse aux enfants ou adultes atteints d'une épilepsie avérée (crise enregistrée en électroencéphalogramme (EEG)), invalidante et pharmaco-résistante, pour laquelle toutes les combinaisons médicamenteuses antiépileptiques ont échoué et l'indication d'un traitement chirurgical intracrânien n'a pas été possible.

► Conclusion

Les comparateurs médicamenteux cités dans le tableau sont les comparateurs cliniquement pertinents de VIMPAT.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

AMM à l'étranger (extension d'indication en pédiatrie) :

Pays	AMM	
	Oui (date ¹) / Non / Evaluation en cours	Indications et condition(s) particulières
Union Européenne + Norvège, Liechtenstein et Islande	Oui (14 septembre 2017)	Idem France.
Etats-Unis	Oui (17 mars 2017)	<p>"VIMPAT is indicated for the treatment of partial-onset seizures in patients 4 years of age and older.</p> <p>As the safety of VIMPAT injection has not been established in pediatric patients, VIMPAT injection is indicated for the treatment of partial-onset seizures only in adult patients (17 years of age and older)."</p>
Australie	En cours	

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	4 mars 2009 Inscription
Indication	VIMPAT est indiqué en association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez des patients épileptiques âgés de 16 ans et plus.
SMR	Important
ASMR (libellé)	En association dans le traitement des crises partielles, avec ou sans généralisation secondaire chez des patients épileptiques âgés de 16 ans et plus, VIMPAT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres thérapeutiques disponibles. Il représente cependant, un moyen thérapeutique supplémentaire utile dans la prise en charge de ces patients.

Date de l'avis (motif de la demande)	22 juillet 2015 Renouvellement d'inscription
Indication	VIMPAT est indiqué en association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez des patients épileptiques âgés de 16 ans et plus.
SMR	Important
ASMR (libellé)	Sans objet.

Date de l'avis (motif de la demande)	6 décembre 2017 Extension d'indication
Indication	VIMPAT [®] est indiqué en monothérapie dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'adolescent (16-18 ans) présentant une épilepsie.
SMR	Important
ASMR (libellé)	Compte-tenu : - de la non-infériorité démontrée versus la carbamazépine LP en termes d'efficacité sur le taux de patients libres de crises sur une période de 6 mois,

- de l'absence de donnée robuste permettant de conclure à une meilleure tolérance de lacosamide par rapport aux autres traitements anti épileptiques, la Commission considère que VIMPAT® n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) en monothérapie dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée.

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande d'extension d'indication chez les enfants à partir de 4 ans, le laboratoire a fourni les données suivantes :

- l'étude SP0969, de phase III en double aveugle ayant évalué l'efficacité et la tolérance, du lacosamide par rapport au placebo, en association à d'autres antiépileptiques, chez des patients âgés de 4 à 16 ans atteints d'épilepsie partielle non contrôlée ;
- une analyse groupée (SPX-1) des données de tolérance issues de trois études concernant le lacosamide en association chez des patients âgés de ≥ 1 mois à ≤ 17 ans, atteints d'épilepsie partielle non contrôlée :
 - o étude SP847 de phase II en ouvert dont l'objectif était d'évaluer la tolérance, la sécurité et la pharmacocinétique du lacosamide en association avec 1 à 3 antiépileptiques chez l'enfant de 1 mois à 17 ans ;
 - o étude SP848 de phase II en ouvert (analyse intermédiaire) dont l'objectif était d'évaluer la tolérance, et l'efficacité du lacosamide en association chez l'enfant de 1 mois à 17 ans. Les patients étaient soit issus de l'étude SP847 soit directement inclus dans l'étude SP848. ;
 - o étude EP0034 d'extension de phase III en ouvert (analyse intermédiaire) dont l'objectif était d'évaluer à long terme la tolérance, et l'efficacité du lacosamide en association chez l'enfant de 1 mois à 17 ans. Seules les données des patients issus de l'étude SP0969 ont été incluses dans l'analyse groupée ;
- L'étude SP847 et les données des rapports intermédiaires des études SP848 et EP0034 ne seront pas présentés en dehors des données de tolérance figurant dans l'analyse groupée SPX-1.

Il n'a pas été fourni de données d'efficacité-tolérance du lacosamide en monothérapie chez l'enfant.

09.1 Efficacité : étude de phase III SP0969

L'étude SP0969 est une étude de phase III, randomisée, multicentrique, en double aveugle dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du lacosamide administré concomitamment à un ou plusieurs traitements antiépileptiques chez des enfants âgés de 4 à 16 ans atteints d'épilepsie et présentant des crises partielles non contrôlées.

S'agissant d'une étude de phase III en population pédiatrique, une déclaration à l'EMA a été effectuée le 15 août 2017 dans le cadre de l'article 46 du règlement relatif aux médicaments à usage pédiatrique ((CE) 1901/2006). Suite à cette déclaration, un rapport a été publié sur le site de l'EMA¹².

¹²European Medicines Agency. Assessment report for paediatric studies submitted according to Article 46 of the Regulation (EC) No 1901/2006. VIMPAT. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000863/WC500239286.pdf. [Consulté le 16/03/2018].

9.1.1.1 Méthodes

Titre de l'étude	SP0969 : A Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Investigate the Efficacy and Safety of Lacosamide as Adjunctive Therapy in Subjects with Epilepsy ≥4 years to <17 years of Age with Partial-onset Seizures
Type de l'étude	Etude randomisée (1 ;1) en double aveugle comparative versus placebo
Dates et lieux	Du 29 août 2013 au 24 janvier 2017. 114 sites répartis principalement en Europe Centrale et de l'Est (plus de la moitié des patients inclus), Amérique du Sud, Amérique du Nord et Asie/Pacifique.
Objectifs de l'étude	Evaluer l'efficacité du lacosamide administré en association avec 1 à 3 médicaments antiépileptiques chez des sujets âgés de ≥4 ans à <17 ans ayant des crises partielles non contrôlées.
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - âge ≥4 ans et <17 ans, - épilepsie partielle diagnostiquée avec au moins un EEG et une IRM ou une tomographie, - présence de crises partielles non contrôlées après une durée de traitement raisonnable (selon l'investigateur) par au moins 2 antiépileptiques (concomitamment ou séquentiellement) : au moins 2 crises/28 jours en moyenne (périodes libres de crises de 21 jours maximum) au cours des 8 semaines précédentes, - traitement par 1 à 3 médicaments antiépileptiques, à doses stables au cours des 4 semaines précédentes. <p>A noter : la stimulation du nerf vague était acceptée mais non comptée comme un traitement antiépileptique concomitant ; toutefois le dispositif devait avoir été implanté au moins 6 mois avant la phase d'observation et les paramètres de celle-ci devaient être stables au cours des 4 semaines précédant la phase d'observation et tout au long de celle-ci.</p>
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - diagnostic de syndrome de Lennox-Gastaut, de crises épileptiques généralisées primaires, de crises mixtes (partielles et généralisées primaires), de crises nocturnes, ou de convulsions fébriles exclusivement - antécédent d'épilepsie secondaire à une maladie cérébrale progressive ou toute autre maladie neurodégénérative progressive, - patient de 6 ans ou plus avec antécédent de tentative de suicide ou des idées suicidaires dans les 6 mois précédents, - anomalies cliniquement significatives à l'ECG (selon l'investigateur), - antécédents d'état de mal épileptique dans les 2 mois précédents.
Déroulement de l'étude et traitements étudiés	<p>Après une période d'observation de 8 semaines, les patients étaient randomisés (schéma 1 :1) pour recevoir soit :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le lacosamide, solution orale ou comprimé, à la dose de : <ul style="list-style-type: none"> o 8 à 12 mg/kg/j pour les patients pesant < 30kg, o 6 à 8 mg/kg/j pour les patients pesant ≥ 30kg et < 50kg, o 300 à 400 mg/j pour les patients pesant ≥ 50kg, - le placebo. <p>Après une période d'adaptation des doses de 6 semaines, les patients ayant atteint la posologie minimale définie ci-dessus étaient inclus dans la période d'entretien de 10 semaines avec maintien de la dose reçue. Le traitement stable par 1 à 3 antiépileptiques était maintenu pendant l'étude</p>
Critère de jugement principal	Variation de la fréquence des crises / 28 jours entre la période d'observation et la période d'entretien.
Parmi les critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - Taux de patients répondeurs à 50%, défini par le pourcentage de patients ayant une réduction de la fréquence des crises d'au moins 50% sur 28 jours (période d'entretien par rapport à la période d'observation) - Pourcentage de jours sans crise au cours de la période d'entretien - Pourcentage de patients libres de crises à la fin de la phase d'entretien
Calcul du nombre de sujets nécessaires	<p>En considérant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une taille d'effet de 0,342, calculée d'après une différence avec le placebo de - 0,249 et un écart-type de 0,73, données log-transformées correspondant approximativement à une différence de 22% avec le groupe placebo, - une puissance de 80%,

	<p>- et un seuil de significativité bilatéral de 5%, environ 270 patients devaient être inclus (135 patients dans chaque groupe). En prévoyant environ 14% de sorties d'essai, le nombre de sujets à inclure était de 154 par groupe de traitement. Une nouvelle estimation a été conduite en double aveugle après que 50% des patients aient terminé l'étude et aient des données disponibles pour évaluer la modification de la fréquence des crises. Suite à cette estimation, le nombre de patients à inclure a été augmenté et 343 patients ont été randomisés.</p>
Analyse statistique	<p>Les analyses ont été conduites sur la population en ITT modifiée : patients ayant reçu au moins une dose de traitement et disposant d'au moins une évaluation de la fréquence des crises en période d'observation et après randomisation, avec un seuil de significativité bilatéral de 0,05. Il n'y a pas eu d'ajustement du risque alpha pour la multiplicité des tests. La variation de la fréquence des crises a été analysée par ANCOVA ajustée sur la fréquence des crises en période d'observation et par centre poolé. Des analyses en sous-groupes étaient prévues, notamment en fonction de l'âge (entre 4 et 11 ans puis entre 12 et 16 ans) et du poids (< 30 kg, [30 ;50[, ≥50 kg).</p>

9.1.1.2 Résultats

Exposition au traitement

Au total, 343 patients ont été inclus dont 171 dans le groupe traité par lacosamide et 172 dans le groupe placebo, en association à au moins un autre médicament antiépileptique. Après la phase d'adaptation des doses, 322 patients ont répondu aux critères d'entrée de la période d'entretien (161 patients dans chaque groupe) et 306 l'ont terminée (152 patients dans le groupe lacosamide et 154 dans le groupe placebo).

La répartition des traitements antiépileptiques associés était comparable entre les deux groupes. Un seul autre traitement antiépileptique était associé pour environ 17% des patients, deux pour 46% et 3 pour 36% d'entre eux.

Les antiépileptiques associés les plus fréquents étaient : valproate (48,4%), lévétiracétam (41,4%), carbamazépine (25,9%), lamotrigine (25,9%) et topiramate (23,9%).

Les principaux motifs de sortie d'essai ont été la survenue d'un événement indésirable : 7 /20 patients sorties d'essai dans le groupe lacosamide et 12 /21 dans le groupe placebo.

Caractéristiques des patients

Les caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion étaient comparables entre les deux groupes.

L'âge moyen des patients était de 10,7 ± 3,5 ans ; 44,6% des patients inclus étaient de sexe féminin.

Le délai moyen entre le diagnostic de l'épilepsie et l'inclusion était de 6,6 ± 4 ans, et l'âge moyen au diagnostic de 4,7 ± 3,8 ans, similaires dans les 2 groupes.

Concernant les traitements antérieurs, 63,4% des patients du groupe placebo et 72,5% de ceux du groupe lacosamide avaient déjà reçu au moins un traitement antiépileptique avant leur inclusion dans l'étude ; 17,5 % des patients de chaque groupe avaient déjà reçu au moins 4 antiépileptiques.

Critère de jugement principal

Les résultats, présentés dans le tableau 1, ont montré une différence statistiquement significative entre le lacosamide et le placebo en termes de variation de la fréquence des crises partielles par période de 28 jours entre la période d'observation et la période d'entretien, avec une réduction moyenne de 8,7 crises dans le groupe lacosamide, et de 1,3 crises dans le groupe placebo, en partant d'une moyenne de 40 crises dans chaque groupe en période d'observation.

Tableau 1. Résultats d'efficacité sur le critère de jugement principal (population en ITT modifiée)

Groupes de traitement	Placebo		Lacosamide	
	Période d'observation n=168	Période d'entretien n=168	Période d'observation n=170	Période d'entretien n=170
Nombre de crises partielles par période de 28 jours				
Moyenne (écart-type)	40,3 (107,2)	39,0 (113,6)	40,4 (76,0)	31,8 (80,9)
Médiane (min-max)	8,8 (0,9-1084,6)	8,7 (0-1067,2)	10,4 (1,0-625,0)	6,4 (0-711,3)
Variation du nombre de crises partielles par période de 28 jours*				
Moyenne (écart-type)	-1,3 (67,2)		-8,7 (52,5)	
Médiane (min-max)	-1,6 (-318,7-690,0)		-3,1 (302,9-210,4)	
Moyenne des moindres carrés	12,23 (0,10)		8,35 (0,11)	
Différence entre les deux groupes pour le nombre de crises partielles par période de 28 jours				
Différence par rapport au placebo [IC 95%]	0,68 [0,56 ; 0,84]			
% de réduction par rapport au placebo [IC 95%]	31,7 [16,34 ; 44,28]			
p	0,0003			

Critères de jugement secondaires

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha, les résultats des critères de jugement secondaires, sont considérés comme exploratoires.

Ces résultats suggèrent :

- un pourcentage de patients répondeurs à 50 % (avec réduction de la fréquence des crises d'au moins 50 % sur 28 jours entre la période d'observation et la période d'entretien) de 33 % dans le groupe placebo et de 53 % dans le groupe lacosamide ;
- un pourcentage de jours sans crise partielles au cours de la période d'entretien de 66 % dans le groupe placebo et 71 % dans le groupe lacosamide, en partant d'un pourcentage lors de la période d'observation d'environ 60 % ; pour rappel, seuls les patients ayant atteint la posologie minimale définie pour l'étude à la fin de la période de titration étaient inclus dans la période d'entretien (161 patients dans chaque groupe) ;
- un pourcentage de patients libres de crises à la fin de la période d'entretien de 5,8 % dans le groupe placebo (n=9/154) et de 3,9 % dans le groupe lacosamide (n=6/152).

09.2 Qualité de vie

Il n'a pas été fourni de données concernant la qualité de vie.

09.3 Tolérance

9.3.1 Données issues des études cliniques

9.3.1.1 Etude de phase III SP0969

Au total, 171 patients ont reçu au moins une dose de lacosamide sur les 343 patients inclus dans l'étude SP0969. La durée médiane d'exposition au lacosamide a été de 113 jours, avec une dose journalière médiane de 8,0 mg/kg/jour dans chaque groupe.

Le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un événement indésirable a été de 71,3% dans le groupe lacosamide et de 65,1% dans le groupe placebo.

Les événements indésirables les plus fréquents ($\geq 3\%$ dans l'un des 2 groupes) et plus fréquents dans le groupe lacosamide ont été : somnolence (16,4% dans le groupe lacosamide versus 6,4% dans le groupe placebo), rhinopharyngite (11,7% versus 5,8%), , sensations vertigineuses (10,5% versus 7,6%), vomissements (9,9% versus 7%), fièvre (9,9% versus 5,8%), pharyngite (5,8% versus 2,9%) diplopie (4,7% versus 2,3%), fatigue (4,1% versus 2,9%), tremblement (3,5% versus 0%), diminution de l'appétit (3,5% versus 1,1%), vertige (3,5% versus 1,2%)

Le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un événement indésirable grave a été de 6,4 % dans le groupe lacosamide et de 7,6 % dans le groupe placebo. Trois événements indésirables graves ont été rapportés chez au moins deux patients : convulsion (4 dans le groupe placebo, 2 dans le groupe lacosamide), pneumonie (2 dans le groupe placebo) et douleur abdominale (2 dans le groupe placebo).

Les arrêts de traitement en raison d'un événement indésirable ont concerné 4,1 % des patients du groupe lacosamide et 7% des patients du groupe placebo.

Il n'y a pas eu de décès en cours d'étude.

9.3.1.2 Analyse groupée des données des études SP0847, SP0848 et EP0034

Caractéristiques des patients

La population de l'analyse est constituée de tous les enfants ayant une épilepsie partielle et traités par au moins 1 dose de lacosamide en association dans une des études SP847, SP848 ou EP0034 ; pour les études SP848 et EP0034, les données des rapports intermédiaires ont été arrêtées au 30 novembre 2015.

Au total, 303 patients ont été inclus dans l'analyse dont :

- 177 (58,4%) issus de l'étude SP848. Parmi eux, 40 (13,2%) avaient auparavant participé à l'étude SP847, 91 (30,0%) ont été inclus directement dans cette étude (hors Japon), et 46 (15,2%) ont été inclus directement dans cette étude (cohorte japonaise),
- 7 (2,3%) issus directement de l'étude SP847,
- 119 (39,3%) issus de l'étude EP0034

Parmi eux, 15 (5%) étaient âgés de <4 ans, 257 (84,8%) de ≥ 4 ans à <16 ans et 31 (10,2%) de > 16 ans.

Leur âge moyen à l'inclusion était de $10,5 \pm 4,2$ ans ; 49,5% étaient de sexe féminin.

Leur âge moyen au diagnostic était de $4,4 \pm 4,1$ ans et l'ancienneté moyenne du diagnostic de $6,4 \pm 4,1$ ans.

Avant leur inclusion, 104 patients (34,3%) avaient déjà reçu 1 à 3 antiépileptiques, 48 (15,8%) en avaient reçu 4 à 6 et 50 (16,5%) 7 ou plus. Cette information était manquante pour 101 (33,3%) patients.

A leur inclusion, 49 patients (16,2%) étaient traités par 1 antiépileptique, 154 (50,8%) en recevaient 2 et 100 (33%) en recevaient 3.

Tous les patients avaient des crises partielles, dont 130 (42,9%) avaient des crises simples, 241 (79,5%) des crises complexes et 213 (70,3%) des crises secondairement généralisées. Deux d'entre eux (0,7%) avaient des crises non classifiables.

Exposition au traitement

La durée moyenne d'exposition a été de $318,8 \pm 249,1$ jours.

La dose moyenne était de $7,7 \pm 2,9$ mg/kg/j.

La durée d'exposition a été d'au moins 6 mois pour 188 patients (62,0%), d'au moins 12 mois pour 122 patients (39,6%), d'au moins 18 mois pour 77 patients (25,4%) et d'au moins 24 mois pour 57 patients (18,8%).

Parmi les 303 patients inclus, 49 (16,2%) ont terminé leur période de traitement, pour 189 (62,4%) le traitement était en cours à la date de gel des données et pour 65 (21,5%), le traitement a été arrêté.

Les raisons d'arrêt de traitement ont été :

- événement indésirable pour 17 patients (5,6%)
- manque d'efficacité pour 28 patients (9,2%)
- non-respect du protocole pour 1 patient (0,3%)
- patient perdu de vue dans 3 cas (1%)
- retrait du consentement pour 12 patients (4%)
- autres, 4 patients (1,3%)

Un décès a été signalé, survenu sous traitement après la date de gel des données et dont la cause n'a pas pu être identifiée.

Événements indésirables

Un ou des événements indésirables (n=1835) ont été observés chez 79,2% des patients (n=240) et 43,9% ont eu des événements indésirables considérés comme liés au traitement.

Les événements indésirables les plus fréquents ($\geq 5\%$ des patients) ont été :

Rhinopharyngite (18,2%), vomissement (17,5%), sensation vertigineuse (16,2%), fièvre (14,9%), somnolence (13,5%), céphalée (11,6%), infection respiratoire haute (10,6%), convulsion (9,9%), diarrhée (9,6%), pharyngite (6,9%), nausée (6,6%), diminution de l'appétit, fatigue (6,3% chacun), toux (5,9%), tremblement (5,6%), constipation, douleur abdominale haute (5,3% chacun) diplopie, douleur abdominale, irritabilité, sinusite (5% chacun)

Les événements indésirables ayant motivé un arrêt de traitement ont concerné 6,9% des patients. Ils ont été, par ordre de fréquence décroissante : sensation vertigineuse (1,7%), convulsion (1,3%), vomissement, agression, éruption (0,7% chacun), perte de la vision, vision trouble, douleur abdominale haute, nausée, fatigue, maladie hépatique médicamenteuse, allongement de QT, hémorragie intracrânienne, sédation, état de mal épileptique, comportement anormal, hypoxie, pneumonie par inhalation (0,3% chacun).

La proportion des patients ayant eu des événements indésirables et des événements indésirables ayant entraîné un arrêt de traitement a été d'autant plus élevée que les patients étaient plus jeunes (100% et 20% avant 4 ans, 71% et 3,2% à partir de 16 ans).

Les événements graves ont concerné 14,5% des patients et 3,3% ont eu des événements graves considérés comme liés au traitement.

L'incidence des événements graves a été la plus élevée chez les patients âgés de moins de 4 ans (40%), dans les autres groupes d'âges (4 à 11 ans, 12 à 15 ans et 16 ans ou plus), l'incidence a été de 14,3%, 10,1% et 16,1%.

Les événements graves survenus chez au moins 2 patients ont été, par ordre de fréquence décroissante :

Convulsion (5,6%) état de mal épileptique (2,6%) vomissement (2,0%) épilepsie (1,3%) constipation, diarrhée, déshydratation, modifications de l'état mental (1% chacun) hématémèse, pneumonie, pneumonie virale, céphalée, détresse respiratoire (0,7% chaque).

Données de pharmacovigilance (Annexe de l'analyse groupée des données des études SP0847, SP0848 et EP0034)

Le laboratoire a effectué dans sa base de données de pharmacovigilance une recherche des signalements d'événements indésirables compatibles avec l'utilisation hors AMM du lacosamide (avant obtention de l'indication pédiatrique) chez des patients âgés de 4 à <16 ans, enregistrés depuis sa mise sur le marché, hors études cliniques, quelles que soient la dose et la formulation utilisées, entre le 29 août 2008 et le 30 novembre 2015.

En tout, 914 cas signalant 1542 événements indésirables, dont 796 cas correspondant à l'indication ciblée, 435 cas en monothérapie, 679 cas médicalement confirmés, 146 cas graves et 12 décès ont été identifiés.

Les événements indésirables les plus fréquents (sous réserve des limites de ces données correspondant à des signalements spontanés) ont été : inefficacité (127), convulsion (94), sensation vertigineuse (38), fatigue (34), nausée (31), vomissement (26), somnolence (23), agression (22).

Parmi les décès, 2 cas de mort subite et inexplicée ont été identifiés. Les autres cas ont été attribués en majorité une pathologie associée ou n'étaient pas suffisamment documentés pour évaluer leur imputabilité.

Au total, le profil de tolérance du lacosamide administré en association chez l'enfant a été considéré comme comparable à celui déjà connu chez l'adulte.

9.3.2 RCP

Des modifications du RCP ont été effectuées en novembre 2017 à la suite de l'obtention de l'extension d'indication en pédiatrie (Cf annexe). Ces modifications concernent les paragraphes « Indications thérapeutiques », « Posologie et mode d'administration », « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi », « interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions », « Effets indésirables », « Propriétés pharmacologiques » et « données de sécurité précliniques ».

9.3.3 Plan de gestion des risques

Résumé tabulé des risques importants et informations manquantes :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none">- événements indésirables cardiaques pouvant être potentiellement associés à une augmentation de l'intervalle PR et à une modulation des canaux sodiques- suicide- sensations vertigineuses
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none">- hépatotoxicité- aggravation des crises épileptiques- utilisation abusive du produit pour son effet sur le SNC- utilisation hors AMM en dose de charge en situations aiguës telles que l'état de mal épileptique
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none">- grossesse ou allaitement- enfants de moins de 4 ans- impact à long terme sur la croissance et le neurodéveloppement, et sur la puberté chez les enfants âgés de 4 à <16 ans.

Le PGR ne prévoit pas de mesures de minimisation des risques additionnelles aux mesures de routine.

09.4 Résumé & discussion

Les données d'efficacité de VIMPAT (lacosamide) dans cette extension d'indication en pédiatrie (enfants à partir de 4 ans) reposent sur une étude randomisée en double aveugle versus placebo qui a évalué l'efficacité du lacosamide administré en association à 1 à 3 médicaments antiépileptiques chez des sujets âgés de ≥ 4 ans à < 17 ans ayant des crises partielles non contrôlées.

Il n'y a pas de donnée disponible concernant l'efficacité du lacosamide en monothérapie chez ces patients.

Le critère principal de jugement était la variation de la fréquence des crises par période de 28 jours entre la phase d'observation et la phase d'entretien. Les analyses ont été conduites sur la population en ITT modifiée : patients ayant reçu au moins une dose de traitement et disposant d'au moins une évaluation de la fréquence des crises en période d'observation et après randomisation.

Il y a eu une différence statistiquement significative entre le groupe lacosamide et le groupe placebo, avec une réduction moyenne de 8,7 crises dans le groupe lacosamide, et de 1,3 crises dans le groupe placebo, en partant d'une moyenne de 40 crises dans chaque groupe en période d'observation.

Les données de tolérance reposent sur l'étude randomisée versus placebo (décrite ci-dessus) et sur une analyse groupée des données des études SP0847, SP0848 et EP0034, soit au total 474 patients traités par au moins 1 dose de lacosamide en association avec un ou des antiépileptiques, ainsi que sur des données de pharmacovigilance recueillies par le laboratoire.

Il n'y a pas de donnée de tolérance en monothérapie issue des études cliniques.

Dans l'étude versus placebo, 71,3% des patients du groupe lacosamide et 65,1% des patients du groupe placebo ont signalé au moins un événement indésirable. Les événements indésirables les plus fréquents et plus fréquents dans le groupe lacosamide ont été : somnolence (16,4% versus 6,4%), rhinopharyngite (11,7% versus 5,8%), sensations vertigineuses (10,5% versus 7,6%), vomissements (9,9% versus 7%), fièvre (9,9% versus 5,8%), pharyngite (5,8% versus 2,9%), diplopie (4,7% versus 2,3%), fatigue (4,1% versus 2,9%), tremblement (3,5% versus 0%), diminution de l'appétit (3,5% versus 1,1%), vertige (3,5% versus 1,2%).

Les événements indésirables graves et les arrêts de traitement en raison d'un événement indésirable n'ont pas été plus fréquents dans le groupe traité par lacosamide que dans le groupe placebo.

Dans l'analyse groupée des études SP0847, SP0848 et EP0034, 79,2% des patients ont signalé au moins un événement indésirable. Les événements indésirables les plus fréquents ($\geq 5\%$ des patients) ont été : rhinopharyngite (18,2%), vomissement (17,5%), vertige (16,2%), fièvre (14,9%), somnolence (13,5%), céphalée (11,6%), infection respiratoire haute (10,6%), convulsion (9,9%), diarrhée (9,6%), pharyngite (6,9%), nausée (6,6%), diminution de l'appétit, fatigue (6,3% chaque), toux (5,9%), tremblement (5,6%), constipation, douleur abdominale haute (5,3%) diplopie, douleur abdominale, irritabilité, sinusite (5% chaque). La proportion des patients ayant des événements indésirables et des événements indésirables ayant entraîné un arrêt de traitement a été d'autant plus élevée que les patients étaient plus jeunes. Les événements graves ont concerné 14,5% des patients et 3,3% ont eu des événements graves considérés comme liés au traitement.

L'incidence des événements graves a été la plus élevée chez les patients âgés de moins de 4 ans. Les événements graves les plus fréquents ont été : convulsion (5,6%), état de mal épileptique (2,6%), vomissement (2,0%), épilepsie (1,3%), constipation, diarrhée, déshydratation, modifications de l'état mental (1% chaque), hématurie, pneumonie, pneumonie virale, céphalée, détresse respiratoire (0,7% chaque).

Compte tenu des données qui démontrent l'efficacité de VIMPAT, en association avec d'autres antiépileptiques, sur la variation de la fréquence des crises par rapport au placebo, et en l'absence de comparaison aux comparateurs cliniquement pertinents, VIMPAT n'est pas susceptible d'avoir d'impact supplémentaire sur la morbidité.

En conséquence, VIMPAT n'est pas susceptible d'apporter de réponse supplémentaire au besoin de santé médical mal couvert identifié.

09.5 Programme d'études

Etudes en cours chez les enfants de moins de 16 ans :

Référence	Descriptif de l'étude
Etude de tolérance	
EP0060 (NCT02710890)	Multicenter, Open-Label Study to Investigate the Safety and Tolerability of Intravenous Lacosamide in Children (≥ 4 to < 17 Years of Age) With Epilepsy Etude de phase 2-3 Statut : en cours de recrutement Age : 4 à 16 ans Pays concernés : Allemagne, Hongrie, Italie, Pologne, Ukraine, Etats-Unis
Etudes d'efficacité – autre indication : épilepsie généralisée	
EP0012 (NCT02408549)	Open-label, Multicenter Extension Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of Lacosamide as Adjunctive Therapy for Uncontrolled Primary Generalized Tonic Clonic Seizures in Subjects With Idiopathic Generalized Epilepsy Etude de phase 3 Statut : enrôlement Age : à partir de 4 ans Pays concernés : Australie, Belgique, Brésil, Bulgarie, Chine, République Tchèque, France, Allemagne, Hongrie, Israël, Italie, Japon, République de Corée, Mexique, Pologne, Portugal, Roumanie, Russie, Slovaquie, Espagne, Taïwan, Etats-Unis
SP0966 (NCT01969851)	Multi-Center, Open-Label, Exploratory Study To Investigate The Safety And Efficacy Of Lacosamide As Adjunctive Therapy In Subjects ≥ 1 Month To < 18 Years With Epilepsy Syndromes Associated With Generalized Seizures Etude de phase 2 Statut : en cours (recrutement terminé) Age : à partir de 4 ans Pays concernés : France, Hongrie, Mexique, Pologne, Etats-Unis
SP0982 (NCT02408523)	Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lacosamide as Adjunctive Therapy for Uncontrolled Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures in Subjects With Idiopathic Generalized Epilepsy Etude de phase 3 Statut : en cours de recrutement Age : 1 mois à 18 ans Pays concernés : Australie, Belgique, Brésil, Bulgarie, Chine, République Tchèque, France, Allemagne, Hongrie, Israël, Italie, Japon, République de Corée, Mexique, Pologne, Portugal, Roumanie, Russie, Slovaquie, Espagne, Taïwan, Turquie, Etats-Unis

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le choix d'un traitement antiépileptique dépend notamment des caractéristiques du syndrome épileptique, des comorbidités, des traitements associés et du potentiel d'interactions médicamenteuses.

Il est recommandé d'avoir recours en première intention à une monothérapie à doses progressives pour éviter les effets indésirables de début de traitement. En cas de besoin, cette monothérapie sera augmentée progressivement jusqu'à la posologie maximale tolérée. En cas d'échec malgré une posologie et une observance adéquates ou d'intolérance, un autre médicament en monothérapie doit être envisagé dans les mêmes conditions. Dans ce cas, les posologies du premier et du deuxième antiépileptique doivent être adaptées de façon à obtenir un relais progressif.

Il est recommandé d'utiliser une association d'antiépileptique uniquement après l'échec d'au moins deux monothérapies à la dose maximale tolérée. L'épilepsie et son traitement doivent être réévalués, en centre spécialisé, en cas d'échec d'une ou de plusieurs bithérapies.

Place de VIMPAT dans la stratégie thérapeutique

VIMPAT est une alternative en traitement de première intention en monothérapie et une alternative en traitement de deuxième intention en association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'enfant à partir de 4 ans présentant une épilepsie.

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

011.1 Service Médical Rendu

► Les crises épileptiques 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.

► Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► VIMPAT, est une alternative en traitement de première intention en monothérapie et une alternative en traitement de deuxième intention en association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'enfant à partir de 4 ans présentant une épilepsie.

► Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- la gravité de la maladie et de son retentissement potentiel sur les étapes d'acquisition notamment cognitives,
- sa prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert et de la persistance d'un besoin médical à disposer de nouveaux traitements en monothérapie et en adjuvant plus efficaces et mieux tolérés dans la population pédiatrique,
- de l'absence de démonstration d'un impact sur la qualité de vie, VIMPAT n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par VIMPAT est important en monothérapie et en association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les enfants à partir de 4 ans présentant une épilepsie.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu de :

- la démonstration de la supériorité du lacosamide, en association avec d'autres antiépileptiques, sur la variation de la fréquence des crises par rapport au placebo,
- l'absence de comparaison directe à des comparateurs cliniquement pertinents actifs,
- du besoin médical à disposer de nouveaux traitements pour la prise en charge de l'épilepsie de l'enfant,

la Commission considère que VIMPAT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) en monothérapie et en association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les enfants à partir de 4 ans présentant une épilepsie.

011.3 Population cible

La population cible de VIMPAT dans son extension d'indication en pédiatrie est représentée par les enfants âgés de 4 à 15 ans ayant une épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire.

La prévalence de l'épilepsie chez l'enfant en Europe serait de 3,5 à 5,1 cas pour 1 000¹³, soit 35 161 à 51 235 enfants sur une population française de 10 046 119 enfants âgés de 4 à 15 ans¹⁴. L'épilepsie partielle représenterait 42 à 60% des cas d'épilepsie de l'enfant¹³, soit 14 768 à 30 741 enfants.

Conclusion :

La population cible de VIMPAT dans son extension d'indication en pédiatrie est estimée entre 15 000 et 31 000 enfants.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement en monothérapie et en association des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les enfants à partir de 4 ans présentant une épilepsie, et aux posologies de l'AMM.

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

► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

¹³ L. Forsgren *et al.* The epidemiology of epilepsy in Europe – a systematic review. *European Journal of Neurology*. 2005; 12: 245–53

¹⁴ INSEE – Population au 1^{er} janvier 2017.

ANNEXE

RCP soumis avec le dossier monothérapie (24 mars 2017)	Nouveau RCP intégrant l'indication pédiatrique (14 septembre 2017 – en rouge) et les données de l'étude SP0969 (avis du CHMP 26 juillet 2018 – en vert)
<p><i>Vimpat 50mg comprimés pelliculés</i> <i>Vimpat 100 mg comprimés pelliculés</i> <i>Vimpat 150 mg comprimés pelliculés</i> <i>Vimpat 200 mg comprimés pelliculés</i> <i>Pack d'initiation du traitement (chez l'adolescent et l'enfant pesant 50 kg ou plus et les adultes exclusivement)</i> <i>Vimpat 10 mg/ml sirop (les modifications en bleu ne concernent que cette forme pharmaceutique)</i></p>	
<p>[...]</p> <p>3. FORME PHARMACEUTIQUE Comprimé pelliculé. Vimpat 50 mg comprimés pelliculés Comprimés pelliculés rosâtres, ovales avec une impression en creux « SP » d'un côté et « 50 » de l'autre. Vimpat 100 mg comprimés pelliculés Comprimés pelliculés jaune foncé, ovales, avec une impression en creux « SP » d'un côté et « 100 » de l'autre. Vimpat 150 mg comprimés pelliculés Comprimés pelliculés saumon, ovales, avec une impression en creux « SP » d'un côté et « 150 » de l'autre. Vimpat 200 mg comprimés pelliculés Comprimés pelliculés bleu, ovales, avec une impression en creux « SP » d'un côté et « 200 » de l'autre. Vimpat 10 mg/ml sirop</p> <p>[...].</p> <p>4. INFORMATIONS CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques Vimpat est indiqué en monothérapie et en association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'adolescent (16-18 ans) présentant une épilepsie. 4.2 Posologie et mode d'administration <u>Posologie</u> Le lacosamide doit être administré en deux prises par jour (habituellement une le matin et une le soir). Le lacosamide peut être pris avec ou sans nourriture.</p>	<p>[...]</p> <p>3. FORME PHARMACEUTIQUE Comprimé pelliculé. Vimpat 50 mg comprimés pelliculés Comprimés pelliculés rosâtres, ovales avec une impression en creux « SP » d'un côté et « 50 » de l'autre et d'une taille approximative de 10,4 mm x 4,9 mm. Vimpat 100 mg comprimés pelliculés Comprimés pelliculés jaune foncé, ovales avec une impression en creux « SP » d'un côté et « 100 » de l'autre et d'une taille approximative de 13,2 mm x 6,1 mm. Vimpat 150 mg comprimés pelliculés Comprimés pelliculés saumon, ovales avec une impression en creux « SP » d'un côté et « 150 » de l'autre et d'une taille approximative de 15,1 mm x 7,0 mm. Vimpat 200 mg comprimés pelliculés Comprimés pelliculés bleu, ovales avec une impression en creux « SP » d'un côté et « 200 » de l'autre et d'une taille approximative de 16,6 mm x 7,8 mm. Vimpat 10 mg/ml sirop</p> <p>[...].</p> <p>4. INFORMATIONS CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques Vimpat est indiqué en monothérapie et en association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 4 ans présentant une épilepsie. 4.2 Posologie et mode d'administration <u>Posologie</u> Le lacosamide doit être administré en deux prises par jour (habituellement une le matin et une le soir). Le lacosamide peut être pris avec ou sans nourriture. Si une dose est oubliée, il convient d'indiquer au patient de prendre immédiatement la dose oubliée et ensuite de prendre la dose suivante de lacosamide à l'heure habituelle prévue. Si le patient s'aperçoit de l'oubli dans les 6 heures précédant la prochaine prise, il convient de lui indiquer d'attendre pour prendre la prochaine dose de lacosamide à l'heure habituellement prévue. Les patients ne doivent pas prendre</p>

[...]

Populations particulières
Sujet âgé (plus de 65 ans)
 [...]
Insuffisance rénale
 Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine [CICR] > 30 ml/min).

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, une dose de charge de 200 mg peut être envisagée, mais la poursuite de l'augmentation posologique (> 200 mg par jour) doit être effectuée avec précaution.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (CICR ≤ 30 ml/min) et chez les patients présentant une insuffisance rénale au stade terminal, une posologie maximale d'entretien de 250 mg par jour est recommandée. Chez ces patients, l'augmentation posologique doit être effectuée avec précaution. Si une dose de charge est envisagée, une dose initiale de 100 mg devrait être utilisée, suivie par une posologie de 50 mg 2 fois par jour la première semaine.

Chez les patients nécessitant une hémodialyse, il est recommandé d'ajouter jusqu'à 50 % de la dose quotidienne divisée après la fin de l'hémodialyse. Le traitement des patients en insuffisance rénale terminale doit être mené avec précaution en raison d'une faible expérience clinique et de l'accumulation d'un métabolite sans activité

une double dose.
Adolescents et enfants pesant 50 kg ou plus et adultes
 Le tableau suivant résume la posologie recommandée pour les adolescents et les enfants pesant 50 kg ou plus, et pour les adultes. Le tableau ci-dessous présente des informations supplémentaires.

	Monothérapie	Traitement en association
Dose initiale	100 mg/jour ou 200 mg/jour	100 mg/jour
Dose de charge unique (si applicable)	200 mg	200 mg
Titration (paliers progressifs)	50 mg deux fois par jour (100 mg/jour) à intervalle d'une semaine	50 mg deux fois par jour (100 mg/jour) à intervalle d'une semaine
Dose maximale recommandée	Jusqu'à 600 mg/jour	Jusqu'à 400 mg/jour

[...]

Populations particulières
Sujet âgé (plus de 65 ans)
 [...]
Insuffisance rénale
 Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients **adultes et pédiatriques** présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine [CICR] > 30 ml/min).

Chez les patients **pédiatriques pesant 50 kg ou plus et chez les patients adultes** présentant une insuffisance rénale légère à modérée, une dose de charge de 200 mg peut être envisagée, mais la poursuite de l'augmentation posologique (> 200 mg par jour) doit être effectuée avec précaution.

Chez les patients **pédiatriques pesant 50 kg ou plus et chez les patients adultes** atteints d'insuffisance rénale sévère (CICR ≤ 30 ml/min) ~~et chez les patients~~ ou présentant une insuffisance rénale au stade terminal, une posologie maximale de 250 mg par jour est recommandée. ~~Chez ces patients,~~ et l'augmentation posologique doit être effectuée avec précaution. Si une dose de charge est envisagée, une dose initiale de 100 mg devrait être utilisée, suivie par une posologie de 50 mg 2 fois par jour la première semaine. **Chez les patients pédiatriques pesant moins de 50 kg présentant une insuffisance rénale sévère (CICR ≤ 30 ml/min) et chez ceux présentant une insuffisance rénale au stade terminal, une réduction de 25 % de la dose maximale est recommandée.**

Chez **tous** les patients nécessitant une hémodialyse, il est recommandé d'ajouter jusqu'à 50 % de la dose quotidienne divisée après la fin de l'hémodialyse. Le

<p>pharmacologique identifiée.</p> <p><i>Insuffisance hépatique</i> La dose maximale recommandée est de 300 mg/jour chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée.</p> <p>L'augmentation posologique dans cette population de patients doit être effectuée avec précaution en prenant en compte une insuffisance rénale coexistante. Une dose de charge de 200 mg peut être envisagée, mais la poursuite de l'augmentation posologique (> 200 mg par jour) doit être effectuée avec précaution.</p> <p>Les propriétés pharmacocinétiques du lacosamide n'ont pas été étudiées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2). Le lacosamide ne devrait être administré aux patients atteints d'insuffisance hépatique sévère que si les bénéfices thérapeutiques attendus prévalent sur les risques potentiels. La dose pourrait nécessiter un ajustement en fonction de l'observation attentive de l'activité de la maladie et des effets secondaires potentiels chez le patient.</p> <p><i>Population pédiatrique</i> La tolérance et l'efficacité du lacosamide n'ont pas été établies à ce jour chez l'enfant de moins de 16 ans. Il n'y a pas de donnée disponible.</p>	<p>traitement des patients en insuffisance rénale terminale doit être mené avec précaution en raison d'une faible expérience clinique et de l'accumulation d'un métabolite (sans activité pharmacologique identifiée).</p> <p><i>Insuffisance hépatique</i> La dose maximale recommandée est de 300 mg/jour chez les patients pédiatriques pesant 50 kg ou plus et chez les patients adultes atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée.</p> <p>L'augmentation posologique dans cette population de patients doit être effectuée avec précaution en prenant en compte une insuffisance rénale coexistante. Chez les adolescents et adultes pesant 50 kg ou plus, une dose de charge de 200 mg peut être envisagée, mais la poursuite de l'augmentation posologique (> 200 mg par jour) doit être effectuée avec précaution. Compte-tenu des données relatives à l'adulte, il convient d'appliquer une réduction de dose de 25 % par rapport à la dose maximale chez les patients pédiatriques pesant moins de 50 kg atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée.</p> <p>Les propriétés pharmacocinétiques du lacosamide n'ont pas été étudiées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2). Le lacosamide ne devrait être administré aux patients adultes et pédiatriques atteints d'insuffisance hépatique sévère que si les bénéfices thérapeutiques attendus prévalent sur les risques potentiels. La dose pourrait nécessiter un ajustement en fonction de l'observation attentive de l'activité de la maladie et des effets secondaires potentiels chez le patient.</p> <p><u>Population pédiatrique</u> La tolérance et l'efficacité du lacosamide n'ont pas été établies à ce jour chez l'enfant de moins de 16 ans. Il n'y a pas de donnée disponible. Le médecin doit prescrire la forme et le dosage les plus adaptés en fonction du poids et de la dose. <u>Adolescents et enfants pesant 50 kg ou plus</u> La posologie chez les adolescents et chez les enfants pesant 50 kg ou plus est identique à celle chez l'adulte (voir ci-dessus). <u>Enfants (à partir de 4 ans) et adolescents pesant moins de 50 kg</u> La dose est définie sur la base de la masse corporelle. Il est par conséquent recommandé de débiter le traitement avec le sirop puis de passer aux comprimés si souhaité. <i>Monothérapie</i> La dose initiale recommandée est de 2 mg/kg/jour et doit être augmentée jusqu'à la dose thérapeutique initiale de 4 mg/kg/jour après une semaine. En fonction de la réponse et de la tolérance, la dose d'entretien peut être augmentée chaque semaine de 2 mg/kg/jour. La dose doit être augmentée progressivement jusqu'à obtention d'une réponse optimale. Chez les enfants pesant moins de 40 kg, une dose maximale pouvant atteindre 12 mg/kg/jour est recommandée. Chez les enfants pesant de 40 à moins de 50 kg, une dose maximale de 10 mg/kg/jour est recommandée. Le tableau suivant résume la posologie recommandée en monothérapie pour les adolescents et les enfants pesant moins de 50 kg.</p>
--	--

Dose initiale	2 mg/kg/jour
Dose de charge unique	Non recommandée
Titration (paliers progressifs)	2 mg/kg/jour chaque semaine
Dose maximale recommandée chez les patients < 40 kg	Jusqu'à 12 mg/kg/jour
Dose maximale recommandée chez les patients ≥ 40 kg et < 50 kg	Jusqu'à 10 mg/kg/jour

Vimpat 10 mg/ml sirop uniquement

Les tableaux ci-dessous offrent des exemples de volumes de sirop par prise selon la dose prescrite et la masse corporelle. Le volume précis de sirop est calculé en fonction de la masse corporelle exacte de l'enfant.

Doses de monothérapies à **prendre deux fois par jour** pour des enfants à partir de 4 ans **pesant moins de 40 kg⁽¹⁾** :

Poids	0,1 ml/kg (1 mg/kg) dose initiale	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg)	0,5 ml/kg (5 mg/kg)	0,6 ml/kg (6 mg/kg) dose maximale recommandée
10 kg	1 ml (10 mg)	2 ml (20 mg)	3 ml (30 mg)	4 ml (40 mg)	5 ml (50 mg)	6 ml (60 mg)
15 kg	1,5 ml (15 mg)	3 ml (30 mg)	4,5 ml (45 mg)	6 ml (60 mg)	7,5 ml (75 mg)	9 ml (90 mg)
20 kg	2 ml (20 mg)	4 ml (40 mg)	6 ml (60 mg)	8 ml (80 mg)	10 ml (100 mg)	12 ml (120 mg)
25 kg	2,5 ml (25 mg)	5 ml (50 mg)	7,5 ml (75 mg)	10 ml (100 mg)	12,5 ml (125 mg)	15 ml (150 mg)
30 kg	3 ml (30 mg)	6 ml (60 mg)	9 ml (90 mg)	12 ml (120 mg)	15 ml (150 mg)	18 ml (180 mg)

35 kg	3,5 ml (35 mg)	7 ml (70 mg)	10,5 ml (105 mg)	14 ml (140 mg)	17,5 ml (175 mg)	21 ml (210 mg)
-------	-------------------	-----------------	---------------------	-------------------	---------------------	-------------------

⁽¹⁾ Les enfants et les adolescents pesants moins de 50 kg ~~devraient~~ doivent de préférence commencer le traitement avec Vimpat 10 mg/ml sirop.

Doses de monothérapies à prendre deux fois par jour pour des enfants à partir de 4 ans **pesant entre 40 kg et 50 kg**^{(1) (2)}

Poids	0,1 ml/kg (1 mg/kg) dose initiale	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg)	0,5 ml/kg (5 mg/kg) Dose maximale recommandée
40 kg	4 ml (40 mg)	8 ml (80 mg)	12 ml (120 mg)	16 ml (160 mg)	20 ml (200 mg)
45 kg	4,5 ml (45 mg)	9 ml (90 mg)	13,5 ml (135 mg)	18 ml (180 mg)	22,5 ml (225 mg)

⁽¹⁾ Les enfants et les adolescents pesants moins de 50 kg ~~devraient~~ doivent de préférence commencer le traitement avec Vimpat 10 mg/ml sirop.

⁽²⁾ Le dosage de l'adolescent de plus de 50 kg est identique à celui de l'adulte.

Traitement en association

La dose initiale recommandée est de 2 mg/kg/jour et doit être augmentée jusqu'à la dose thérapeutique initiale de 4 mg/kg/jour après une semaine.

En fonction de la réponse et de la tolérance, la dose d'entretien peut être augmentée chaque semaine de 2 mg/kg/jour. La dose doit être augmentée progressivement jusqu'à obtention d'une réponse optimale. Chez les enfants pesant moins de 20 kg, compte tenu d'une clairance accrue comparée aux adultes, une dose maximale pouvant atteindre 12 mg/kg/jour est recommandée. Chez les enfants pesant de 20 à moins de 30 kg une dose maximale de 10 mg/kg/jour est recommandée et chez les enfants pesant de 30 à moins de 50 kg une dose maximale de 8 mg/kg/jour est recommandée. Cependant, dans les études en ouvert (voir rubriques 4.8 et 5.2) une dose allant jusqu'à 12 mg/kg/jour a été utilisée chez un nombre restreint de ces enfants.

Le tableau suivant résume la posologie recommandée en traitement en association pour les enfants et les adolescents pesant moins de 50 kg.

Dose initiale	2 mg/kg/jour
Dose de charge unique	Non recommandée
Titration (paliers progressifs)	2 mg/kg/jour chaque semaine

Dose maximale recommandée chez les patients < 20 kg	Jusqu'à 12 mg/kg/jour
Dose maximale recommandée chez les patients ≥ 20 kg et < 30 kg	Jusqu'à 10 mg/kg/jour
Dose maximale recommandée chez les patients ≥ 30 kg et < 50 kg	Jusqu'à 8 mg/kg/jour

Vimpat 10 mg/ml sirop uniquement

Les tableaux ci-dessous offrent des exemples de volumes de sirop par prise selon la dose prescrite et la masse corporelle. Le volume précis de sirop est calculé en fonction de la masse corporelle exacte de l'enfant.

Doses de traitement en association à **prendre deux fois par jour** pour des enfants à partir de 4 ans **pesant moins de 20 kg**⁽¹⁾:

Poids	0,1 ml/kg (1 mg/kg) dose initiale	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg)	0,5 ml/kg (5 mg/kg)	0,6 ml/kg (6 mg/kg) dose maximale recommandée
10 kg	1 ml (10 mg)	2 ml (20 mg)	3 ml (30 mg)	4 ml (40 mg)	5 ml (50 mg)	6 ml (60 mg)
15 kg	1,5 ml (15 mg)	3 ml (30 mg)	4,5 ml (45 mg)	6 ml (60 mg)	7,5 ml (75 mg)	9 ml (90 mg)

⁽¹⁾ Les enfants et les adolescents pesants moins de 50 kg ~~devraient~~ doivent de préférence commencer le traitement avec Vimpat 10 mg/ml sirop.

Doses de traitement en association à **prendre deux fois par jour** pour des enfants à partir de 4 ans **pesant entre 20 kg et 30 kg**⁽¹⁾:

Poids	0,1 ml/kg (1 mg/kg) dose initiale	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg)	0,5 ml/kg (5 mg/kg) Dose maximale recommandée

20 kg	2 ml (20 mg)	4 ml (40 mg)	6 ml (60 mg)	8 ml (80 mg)	10 ml (100 mg)
25 kg	2,5 ml (25 mg)	5 ml (50 mg)	7,5 ml (75 mg)	10 ml (100 mg)	12,5 ml (125 mg)

⁽¹⁾ Les enfants et les adolescents pesants moins de 50 kg ~~devraient~~ doivent de préférence commencer le traitement avec Vimpat 10 mg/ml sirop.
Doses de traitement en association à **prendre deux fois par jour** pour des enfants à partir de 4 ans **pesant entre 30 kg et 50 kg**⁽¹⁾ :

Poids	0,1 ml/kg (1 mg/kg) dose initiale	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg) Dose maximale recomman dée
30 kg	3 ml (30 mg)	6 ml (60 mg)	9 ml (90 mg)	12 ml (120 mg)
35 kg	3,5 ml (35 mg)	7 ml (70 mg)	10,5 ml (105 mg)	14 ml (140 mg)
40 kg	4 ml (40 mg)	8 ml (80 mg)	12 ml (120 mg)	16 ml (160 mg)
45 kg	4,5 ml (45 mg)	9 ml (90 mg)	13,5 ml (135 mg)	18 ml (180 mg)

⁽¹⁾ Les enfants et les adolescents pesants moins de 50 kg ~~devraient~~ doivent de préférence commencer le traitement avec Vimpat 10 mg/ml sirop.

Dose de charge

L'administration d'une dose de charge n'a pas été étudiée chez les enfants.
L'utilisation d'une dose de charge n'est pas recommandée chez les adolescents et les enfants pesant moins de 50 kg.

Enfants de moins de 4 ans

La tolérance et l'efficacité du lacosamide chez les enfants de moins de 4 ans n'ont pas été établies à ce jour. Il n'y a pas de donnée disponible.

Mode d'administration

[...]

Le lacosamide sous forme de sirop est à usage oral.

Bien agiter le flacon de Vimpat avant utilisation.

~~Seul le gobelet doseur contenu dans la boîte doit être utilisé pour mesurer la dose de sirop Vimpat 10 mg/ml. Chaque graduation du gobelet doseur (5 ml) correspond à 50 mg de lacosamide.~~

Le lacosamide peut être pris avec ou sans nourriture.

Le lacosamide en sirop est fourni avec un gobelet doseur gradué (pour les patients pesant 50 kg ou plus) et avec une seringue pour administration orale avec adaptateur (pour les patients pesant moins de 50 kg).

Gobelet doseur (pour adolescents et enfants pesant 50 kg ou plus et pour les adultes)

Mode d'administration

[...]

Le lacosamide sous forme de sirop est à usage oral.

Bien agiter le flacon de Vimpat avant utilisation.

Seul le gobelet doseur contenu dans la boîte doit être utilisé pour mesurer la dose de sirop Vimpat 10 mg/ml. Chaque graduation du gobelet doseur (5 ml) correspond à 50 mg de lacosamide.

Le lacosamide peut être pris avec ou sans nourriture.

[...]

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Idées et comportements suicidaires

[...]

Troubles du rythme et de la conduction cardiaques

[...]

Sensations vertigineuses

Le traitement par le lacosamide a été associé à des sensations vertigineuses qui peuvent augmenter le risque de survenue de blessure accidentelle ou de chutes. Par conséquent, il faut demander aux patients d'être prudents tant qu'ils ne sont pas familiarisés avec les effets potentiels du médicament (voir rubrique 4.8).

Vimpat sirop contient du parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E219), qui peut être responsable de réactions allergiques (éventuellement retardées). Il contient également sorbitol (E420). Les patients souffrant de rares problèmes héréditaires d'intolérance au fructose ne doivent pas prendre ce médicament. Le sirop contient de l'aspartame (E 951), source de phénylalanine, qui peut être nocif pour les personnes souffrant de phénylcétonurie. Il contient du sodium. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

Chaque graduation du gobelet doseur (5 ml) correspond à 50 mg de lacosamide.

Le lacosamide peut être pris avec ou sans nourriture.

Seringue doseuse pour administration orale (10 ml graduée tous les 0,25 ml) avec adaptateur (pour les enfants et les adolescents à partir de 4 ans pesant moins de 50 kg)

Une seringue pour administration orale pleine (10 ml) correspond à 100 mg de lacosamide. Le volume minimum extractible est 1 ml ce qui correspond à 10 mg de lacosamide. A partir de la graduation de 1 ml, chaque graduation correspond à 0,25 ml, c'est-à-dire 2,5 mg de lacosamide.

Les instructions d'utilisation sont indiquées dans la notice [patient](#).

[...]

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Idées et comportements suicidaires

[...]

Troubles du rythme et de la conduction cardiaques

[...]

Sensations vertigineuses

Le traitement par le lacosamide a été associé à des sensations vertigineuses qui peuvent augmenter le risque de survenue de blessure accidentelle ou de chutes. Par conséquent, il faut demander aux patients d'être prudents tant qu'ils ne sont pas familiarisés avec les effets potentiels du médicament (voir rubrique 4.8).

~~Vimpat sirop contient du parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E219), qui peut être responsable de réactions allergiques (éventuellement retardées). Il contient également sorbitol (E420). Les patients souffrant de rares problèmes héréditaires d'intolérance au fructose ne doivent pas prendre ce médicament. Le sirop contient de l'aspartame (E 951), source de phénylalanine, qui peut être nocif pour les personnes souffrant de phénylcétonurie. Il contient du sodium. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.~~

Dégradation électro-clinique potentielle en cas de syndromes épileptiques pédiatriques spécifiques

La tolérance et l'efficacité du lacosamide chez les patients pédiatriques présentant des syndromes épileptiques avec des crises partielles et généralisées coexistantes n'ont pas été déterminées.

Excipients

Excipients susceptibles de causer une intolérance

Vimpat sirop contient du parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E219), qui peut être responsable de réactions allergiques (éventuellement retardées).

Vimpat sirop contient également sorbitol (E420). Les patients souffrant de rares problèmes héréditaires d'intolérance au fructose ne doivent pas prendre ce médicament.

Vimpat sirop contient de l'aspartame (E 951), source de phénylalanine, qui peut être nocif pour les personnes souffrant de phénylcétonurie.

Teneur en sodium

Vimpat sirop contient du sodium. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

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

[...]

Antiépileptiques

Dans les essais d'interactions médicamenteuses, le lacosamide n'a pas affecté de manière significative les concentrations plasmatiques de la carbamazépine et de l'acide valproïque. Les concentrations plasmatiques en lacosamide n'ont pas été affectées par la carbamazépine et l'acide valproïque. L'analyse pharmacocinétique de population montre qu'un traitement concomitant avec d'autres antiépileptiques connus pour être des inducteurs enzymatiques (carbamazépine, phénytoïne et phénobarbital à différentes doses) diminue l'exposition systémique globale du lacosamide de 25 %.

[...]

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

[...]

Allaitement

Le passage du lacosamide dans le lait maternel n'est pas établi. Les études chez l'animal ont montré l'existence d'une excrétion de lacosamide dans le lait maternel. Par précaution, l'allaitement devra être interrompu durant le traitement par lacosamide.

[...]

4.8 Effets indésirables

[...]

Tableau des effets indésirables

Le tableau ci-dessous montre les fréquences des effets indésirables qui ont été rapportés lors des études cliniques et depuis la commercialisation. Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique				Agranulocytose ⁽¹⁾

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

[...]

Médicaments antiépileptiques

Dans les essais d'interactions médicamenteuses, le lacosamide n'a pas affecté de manière significative les concentrations plasmatiques de la carbamazépine et de l'acide valproïque. Les concentrations plasmatiques en lacosamide n'ont pas été affectées par la carbamazépine et l'acide valproïque. Les analyses pharmacocinétiques de population dans différents groupes d'âge ont montré qu'un traitement concomitant avec d'autres médicaments antiépileptiques connus pour être des inducteurs enzymatiques (carbamazépine, phénytoïne et phénobarbital à différentes doses) diminue l'exposition systémique globale du lacosamide de 25 % chez les adultes et de 17 % chez les patients pédiatriques.

[...]

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

[...]

Allaitement

Le passage du lacosamide dans le lait maternel n'est pas établi. Un risque pour les nouveau-nés/nourissons ne peut être exclu. Les études chez l'animal ont montré l'existence d'une excrétion de lacosamide dans le lait maternel. Par précaution, l'allaitement devra être interrompu durant le traitement par lacosamide.

[...]

4.8 Effets indésirables

[...]

Tableau des effets indésirables

Le tableau ci-dessous montre les fréquences des effets indésirables qui ont été rapportés lors des études cliniques et depuis la commercialisation. Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique				Agranulocytose ⁽¹⁾

Affections du système immunitaire			Hypersensibilité médicamenteuse ⁽¹⁾	Syndrome d'hyper-sensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) ^(1,2)		Affections du système immunitaire			Hypersensibilité médicamenteuse ⁽¹⁾	Syndrome d'hyper-sensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) ^(1,2)	
Affections psychiatriques		Dépression Confusion Insomnie ⁽¹⁾	Agressivité ⁽¹⁾ Agitation ⁽¹⁾ Humeur euphorique ⁽¹⁾ Troubles psychotiques ⁽¹⁾ Tentative de suicide ⁽¹⁾ Idées suicidaires ⁽¹⁾ Hallucination ⁽¹⁾			Affections psychiatriques		Dépression Confusion Insomnie ⁽¹⁾	Agressivité ⁽¹⁾ Agitation ⁽¹⁾ Humeur euphorique ⁽¹⁾ Troubles psychotiques ⁽¹⁾ Tentative de suicide ⁽¹⁾ Idées suicidaires ⁽¹⁾ Hallucination ⁽¹⁾		
Affection du système nerveux	Sensations vertigineuses Céphalées	Troubles de l'équilibre Troubles de la coordination Troubles de la mémoire Troubles cognitifs Somnolence Tremblements Nystagmus Hypoesthésie Dysarthrie Troubles de l'attention Paresthésie	Syncope ⁽²⁾			Affection du système nerveux	Sensations vertigineuses Céphalées	Troubles de l'équilibre Troubles de la coordination Troubles de la mémoire Troubles cognitifs Somnolence Tremblements Nystagmus Hypoesthésie Dysarthrie Troubles de l'attention Paresthésie	Syncope ⁽²⁾	Convulsions ⁽³⁾	

Affections oculaires	Diplopie	Vision trouble				Affections oculaires	Diplopie	Vision trouble			
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Vertiges Acouphènes				Affections de l'oreille et du labyrinthe		Vertiges Acouphènes			
Affections cardiaques			Bloc auriculo-ventriculaire ^(1,2) Bradycardie Fibrillation ^(1,2) auriculaire ^(1,2) Flutter auriculaire ^(1,2)			Affections cardiaques			Bloc auriculo-ventriculaire ^(1,2) Bradycardie Fibrillation ^(1,2) auriculaire ^(1,2) Flutter auriculaire ^(1,2)		
Affections gastro-intestinales	Nausées	Vomissements Constipation Flatulences Dyspepsie Sécheresse buccale Diarrhée				Affections gastro-intestinales	Nausées	Vomissements Constipation Flatulences Dyspepsie Sécheresse buccale Diarrhée			
Affections hépatobiliaires			Anomalies des tests de la fonction hépatique ⁽²⁾ Augmentation des enzymes hépatiques (> 2x LSN (Limite Supérieure de la Normale)) ⁽¹⁾			Affections hépatobiliaires			Anomalies des tests de la fonction hépatique ⁽²⁾ Augmentation des enzymes hépatiques (> 2x LSN (Limite Supérieure de la Normale)) ⁽¹⁾		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit Eruptions cutanées ⁽¹⁾	Angioedème ⁽¹⁾ Urticaire ⁽¹⁾	Syndrome de Stevens-Johnson ⁽¹⁾ Nécrolyse épidermique toxique ⁽¹⁾		Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit Eruptions cutanées ⁽¹⁾	Angioedème ⁽¹⁾ Urticaire ⁽¹⁾	Syndrome de Stevens-Johnson ⁽¹⁾ Nécrolyse épidermique toxique ⁽¹⁾	

Affections musculo-squelettiques et systémiques		Spasmes musculaires		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Troubles de la marche Asthénie Fatigue Irritabilité Sensation d'ébriété		
Lésions, intoxications et complications liées au processus		Chute Lacérations cutanées Contusion		

(1) Effets indésirables rapportés depuis la commercialisation.

(2) Voir description d'effets indésirables sélectionnés.

Description d'effets indésirables sélectionnés

[...]

Population pédiatrique

Il est attendu que la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables chez l'adolescent de 16 à 18 ans soient les mêmes que chez l'adulte. La tolérance du lacosamide n'a pas été évaluée à ce jour chez l'enfant de moins de 16 ans. Il n'y a pas de donnée disponible.

Affections musculo-squelettiques et systémiques		Spasmes musculaires		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Troubles de la marche Asthénie Fatigue Irritabilité Sensation d'ébriété		
Lésions, intoxications et complications liées au processus		Chute Lacérations cutanées Contusion		

(1) Effets indésirables rapportés depuis la commercialisation.

(2) Voir description d'effets indésirables sélectionnés.

(3) Rapportées dans les études en ouvert.

Description d'effets indésirables sélectionnés

[...]

Population pédiatrique

~~Le profil de tolérance du lacosamide dans les études en ouvert, en association, chez les enfants âgés de 4 à moins de 16 ans a été comparable au profil de tolérance observé chez les adultes. Les effets indésirables les plus fréquemment signalés dans la population pédiatrique ont été vomissements (17,1 %), sensations vertigineuses (16,7 %), somnolence (12,1 %), céphalées (11,7 %) et convulsions (10,1 %). Des effets indésirables supplémentaires rapportés chez les enfants étaient perte d'appétit (6,6 %), léthargie (4,3 %) et comportement anormal (1,9 %).~~

Le profil de tolérance du lacosamide dans les études contrôlées versus placebo (voir les détails de l'étude dans la rubrique 5.1) en ouvert (n = 408) et en association, chez les enfants à partir de l'âge de 4 ans a été comparable au profil de tolérance observé chez les adultes, bien que la fréquence de certains effets indésirables (somnolence, vomissements et convulsions) ait augmenté et que d'autres effets indésirables (rhinopharyngite, fièvre, pharyngite, diminution de l'appétit, léthargie et comportement anormal) aient été observés chez les patients pédiatriques : rhinopharyngite (15,7 %), vomissements (14,7 %), somnolence (14,0 %), vertiges (13,5 %), fièvre (13,0 %), convulsions (7,8 %), diminution de l'appétit (5,9 %), pharyngite (4,7 %), léthargie (2,7 %) et comportement anormal (1,7 %).

Au total, 67,8 % des patients du groupe lacosamide et 58,1 % des patients du groupe placebo ont signalé au moins un effet indésirable.

Le comportement, la fonction cognitive et le fonctionnement émotionnel étaient mesurés à l'aide des questionnaires Achenbach CBCL et BRIEF qui ont été utilisés

[...]

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 – voir Annexe V.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

[...]

Efficacité et sécurité cliniques

[...]

en début d'étude avant l'administration du produit et tout au long de celles-ci. Les résultats obtenus par ces questionnaires étaient le plus souvent stables au cours des essais.

[...]

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 ~~—voir Annexe V~~ : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.anism.sante.fr.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

[...]

Efficacité et sécurité cliniques

Population adulte

Monothérapie

[...]

Population pédiatrique

Les crises partielles présentent une expression clinique similaire chez les enfants à partir de 4 ans et chez les adultes. L'efficacité du lacosamide chez les enfants âgés de 4 ans et plus a été extrapolée à partir des données relatives aux adolescents et aux adultes présentant des crises partielles, chez qui une réponse similaire était attendue à condition que les adaptations de dose à la population pédiatrique soient établies (voir rubrique 4.2) et que la tolérance ait été démontrée (voir rubrique 4.8).

L'efficacité, étayée par le principe d'extrapolation mentionné ci-dessus, a été confirmée par une étude randomisée en double aveugle contrôlée versus placebo. L'étude se composait d'une période initiale avant traitement de 8 semaines, suivie d'une période d'ajustement posologique de 6 semaines. Les patients qui ont été randomisés pour recevoir le lacosamide (n=171) ou le placebo (n=172) devaient remplir les critères d'inclusion suivants : être traités à dose stable par un voire jusqu'à 3 médicaments antiépileptiques au plus, avoir continué à présenter au moins 2 crises partielles au cours des 4 semaines précédant la période initiale avant traitement, avec un intervalle sans crise n'excédant pas plus de 21 jours au cours de la période de 8 semaines précédant l'admission à la période initiale avant traitement. La posologie a été initiée à une dose de 2 mg/kg/jour en 2 prises chez les sujets pesant moins de 50 kg, ou de 100 mg/jour en 2 prises chez les sujets pesant 50 kg ou plus. Au cours de la période d'ajustement posologique, les doses de lacosamide ont été ajustées par paliers de 1 ou 2 mg/kg/jour chez les sujets pesant moins de 50 kg, ou de 50 ou 100 mg/jour chez les sujets pesant 50 kg ou plus, par intervalles d'une semaine permettant d'atteindre l'intervalle de dose cible pour la période d'entretien.

Les sujets, devaient avoir atteint la dose cible minimale, pour leur catégorie de poids, lors des 3 derniers jours de la période d'ajustement posologique afin d'être éligibles pour participer à la période d'entretien de 10 semaines. Les sujets devaient rester à

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

[...]

Propriétés pharmacocinétiques dans certaines populations de patients

[...]

5.3 Données de sécurité préclinique

[...]

une dose stable de lacosamide pendant toute la période d'entretien ou sortaient de l'étude et intégraient la phase de diminution de la posologie en aveugle.

Une diminution de la fréquence des crises partielles statistiquement significative ($p=0,0003$) et cliniquement significative a été observée sur une période de 28 jours, entre la période initiale avant traitement et la période d'entretien, entre les groupes lacosamide et placebo. Le pourcentage de réduction par rapport au placebo, d'après l'analyse de covariance, était de 31,72 % (IC à 95 % : 16,342 ; 44,277).

Dans l'ensemble, la proportion de sujets ayant présenté une réduction d'au moins 50 % de la fréquence des crises partielles sur 28 jours entre la période initiale avant traitement et la période d'entretien était de 52,9 % dans le groupe lacosamide contre 33,3 % dans le groupe placebo.

Sur l'ensemble de la période de traitement, les sujets avaient une qualité de vie liée à la santé, évaluée par l'Inventaire de la qualité de vie pédiatrique, similaire et stable dans les groupes lacosamide et placebo.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

[...]

Propriétés pharmacocinétiques dans certaines populations de patients

[...]

Population pédiatrique

~~Le profil pharmacocinétique du lacosamide dans la population pédiatrique a été déterminé dans une analyse pharmacocinétique de population, en utilisant des données éparses de concentrations plasmatiques, obtenues dans deux études en ouvert réalisées chez 79 enfants âgés de 6 mois à 17 ans atteints d'épilepsie. Les doses de lacosamide administrées variaient de 2 à 12 mg/kg/jour (indépendamment de la catégorie du poids de l'enfant) en deux prises par jour, avec un maximum de 400 mg/jour chez les enfants pesant 50 kg ou plus.~~

~~La clairance plasmatique habituelle a été de 1,08 L/h, 1,40 L/h et 1,92 L/h chez les enfants pesant respectivement 20 kg, 30 kg et 50 kg. À titre comparatif, la clairance plasmatique a été estimée à 1,92 L/h chez les patients adultes (70 kg de masse corporelle).~~

Le profil pharmacocinétique du lacosamide dans la population pédiatrique a été déterminé dans une analyse pharmacocinétique de population, en utilisant des données éparses de concentrations plasmatiques, obtenues dans une étude randomisée, contrôlée *versus* placebo et dans trois études en ouvert réalisées chez 414 enfants âgés de 6 mois à 17 ans atteints d'épilepsie. Les doses de lacosamide administrées variaient de 2 à 17,8 mg/kg/jour en deux prises par jour, avec un maximum de 600 mg/jour chez les enfants pesant 50 kg ou plus.

La clairance plasmatique habituelle a été estimée à 1,04 L/h, 1,32 L/h et 1,86 L/h chez les enfants pesants respectivement 20 kg, 30 kg et 50 kg. À titre comparatif, la clairance plasmatique a été estimée à 1,92 L/h chez les adultes (70 kg de masse corporelle).

5.3 Données de sécurité préclinique

[...]

Chez des rats et des chiens juvéniles, les types de toxicité ne sont pas différents qualitativement de ceux observés chez les animaux adultes. Chez les rats juvéniles, une diminution de la masse corporelle a été observée à des taux d'exposition

<p>[...]</p> <p>6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES</p> <p>[...]</p> <p>6.3 Durée de conservation</p> <p>[...]</p> <p>Vimpat 10 mg/ml sirop 3 ans. Après ouverture : 4 semaines</p> <p>[...]</p> <p>6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur</p> <p>[...]</p> <p>Vimpat 10 mg/ml sirop Flacons de 200 ml et de 465 ml, en verre ambré, munis d'un bouchon à vis en polypropylène blanc et d'un gobelet doseur.</p> <p>Chaque graduation (5 ml) du gobelet doseur correspond à 50 mg (par exemple 2 graduations correspondent à 100 mg).</p> <p>Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.</p>	<p>systemique similaires à l'exposition clinique attendue. Chez les chiens juvéniles, des signes cliniques transitoires et proportionnels à la dose, touchant le SNC, ont été observés à des taux d'exposition systémique inférieurs à l'exposition clinique attendue.</p> <p>[...]</p> <p>6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES</p> <p>[...]</p> <p>6.3 Durée de conservation</p> <p>[...]</p> <p>Vimpat 10mg/ml sirop 3 ans. Après ouverture : 4 semaines 2 mois</p> <p>[...]</p> <p>6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur</p> <p>[...]</p> <p>Vimpat 10 mg/ml sirop Flacons de 200 ml et de 465 ml, en verre ambré, munis d'un bouchon à vis en polypropylène blanc, d'un gobelet doseur et d'une seringue pour administration orale avec un adaptateur.</p> <p>Chaque graduation (5 ml) du gobelet doseur correspond à 50 mg de lacosamide (par exemple 2 graduations correspondent à 100 mg). Une seringue pour administration orale pleine (10 ml) correspond à 100 mg de lacosamide. Le volume minimum extractible est 1 ml ce qui correspond à 10 mg de lacosamide. A partir de la graduation de 1 ml, chaque graduation correspond à 0,25 ml, c'est à dire 2,5 mg de lacosamide.</p> <p>Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.</p>
--	--

Vimpat 10 mg/ml solution pour perfusion

[...]
4. INFORMATIONS CLINIQUES
4.1 Indications thérapeutiques
 Vimpat est indiqué en monothérapie et en association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'adolescent (16-18 ans) présentant une épilepsie.
4.2 Posologie et mode d'administration
Posologie
 Le traitement par lacosamide peut être initié soit par voie orale, soit par voie intraveineuse. La solution pour perfusion constitue une alternative chez les patients pour lesquels l'administration orale est temporairement impossible. La durée totale du traitement par lacosamide IV dépend de l'appréciation du médecin traitant, l'expérience acquise durant les essais cliniques avec deux perfusions de lacosamide par jour va jusqu'à cinq jours.

 Les patients ayant des troubles connus de la conduction cardiaque, traités en association avec des médicaments allongeant l'espace PR, ou ayant une cardiopathie sévère (ex. : antécédents d'infarctus du myocarde ou insuffisance cardiaque) doivent être suivis attentivement lorsque la dose de lacosamide est supérieure à 400 mg /jour. (voir Méthode d'administration ci-dessous et section 4.4).
 Le lacosamide doit être pris deux fois par jour (habituellement une fois le matin et une fois le soir).

[...]
4. INFORMATIONS CLINIQUES
4.1 Indications thérapeutiques
 Vimpat est indiqué en monothérapie et en association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les adultes, les adolescents **et les enfants à partir de 4 ans** présentant une épilepsie.
4.2 Posologie et mode d'administration
Posologie
 Le traitement par lacosamide peut être initié soit par voie orale, soit par voie intraveineuse. La solution pour perfusion constitue une alternative chez les patients pour lesquels l'administration orale est temporairement impossible. La durée totale du traitement par lacosamide ~~IV~~ en intraveineuse dépend de l'appréciation du médecin traitant, l'expérience acquise durant les essais cliniques avec deux perfusions de lacosamide par jour va jusqu'à cinq jours. **Il est possible de passer directement de la voie orale à la voie intraveineuse ou inversement, sans ajustement posologique. La dose quotidienne totale et l'administration deux fois par jour doivent être maintenues.** Les patients ayant des troubles connus de la conduction cardiaque, traités en association avec des médicaments allongeant l'espace PR, ou ayant une cardiopathie sévère (ex. : antécédents d'infarctus du myocarde ou insuffisance cardiaque) doivent être suivis attentivement lorsque la dose de lacosamide est supérieure à 400 mg /jour. (Voir Méthode d'administration ci-dessous et section 4.4).
 Le lacosamide doit être pris deux fois par jour (habituellement une fois le matin et une fois le soir).

Adolescents et enfants pesant 50 kg ou plus et adultes
 Le tableau suivant résume la posologie recommandée pour les adolescents et les enfants pesant 50 kg ou plus, et pour les adultes. Le tableau ci-dessous présente des informations supplémentaires.

	Monothérapie	Traitement en association
Dose initiale	100 mg/jour ou 200 mg/jour	100 mg/jour
Dose de charge unique (si applicable)	200 mg	200 mg
Titration (paliers progressifs)	50 mg deux fois par jour (100 mg/jour) à intervalle d'une semaine	50 mg deux fois par jour (100 mg/jour) à intervalle d'une semaine

[...]

Populations particulières

Sujet âgé (plus de 65 ans)

[...]

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine [CICR] > 30 ml/min).

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, une dose de charge de 200 mg peut être envisagée, mais la poursuite de l'augmentation posologique (> 200 mg par jour) doit être effectuée avec précaution.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (CICR ≤ 30 ml/min) et chez les patients présentant une insuffisance rénale au stade terminal, une posologie maximale d'entretien de 250 mg par jour est recommandée. Chez ces patients, l'augmentation posologique doit être effectuée avec précaution. Si une dose de charge est envisagée, une dose initiale de 100 mg devrait être utilisée, suivie par une posologie de 50 mg 2 fois par jour la première semaine.

Chez les patients nécessitant une hémodialyse, il est recommandé d'ajouter jusqu'à 50 % de la dose quotidienne divisée après la fin de l'hémodialyse. Le traitement des patients en insuffisance rénale terminale doit être mené avec précaution en raison d'une faible expérience clinique et de l'accumulation d'un métabolite sans activité pharmacologique identifiée.

Insuffisance hépatique

La dose maximale recommandée est de 300 mg/jour chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée.

L'augmentation posologique dans cette population de patients doit être effectuée avec précaution en prenant en compte une insuffisance rénale coexistante. Une dose de charge de 200 mg peut être envisagée, mais la poursuite de l'augmentation posologique (> 200 mg par jour) doit être effectuée avec précaution.

Les propriétés pharmacocinétiques du lacosamide n'ont pas été étudiées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2). Le lacosamide ne devrait être administré aux patients atteints d'insuffisance hépatique sévère que si les bénéfices thérapeutiques attendus prévalent sur les risques potentiels. La dose pourrait nécessiter un ajustement en fonction de l'observation attentive de l'activité de la maladie et des effets secondaires potentiels chez le patient.

Dose maximale recommandée	Jusqu'à 600 mg/jour	Jusqu'à 400 mg/jour
---------------------------	---------------------	---------------------

[...]

Populations particulières

Sujet âgé (plus de 65 ans)

[...]

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients **adultes et pédiatriques** présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine [CICR] > 30 ml/min).

Chez les patients **pédiatriques pesant 50 kg ou plus et chez les patients adultes** présentant une insuffisance rénale légère à modérée, une dose de charge de 200 mg peut être envisagée, mais la poursuite de l'augmentation posologique (> 200 mg par jour) doit être effectuée avec précaution.

Chez les patients **pédiatriques pesant 50 kg ou plus et chez les patients adultes** atteints d'insuffisance rénale sévère (CICR ≤ 30 ml/min) ~~et chez les patients ou~~ présentant une insuffisance rénale au stade terminal, une posologie maximale de 250 mg par jour est recommandée. ~~Chez ces patients,~~ et l'augmentation posologique doit être effectuée avec précaution. Si une dose de charge est envisagée, une dose initiale de 100 mg devrait être utilisée, suivie par une posologie de 50 mg 2 fois par jour la première semaine. **Chez les patients pédiatriques pesant moins de 50 kg présentant une insuffisance rénale sévère (CICR ≤ 30 ml/min) et chez ceux présentant une insuffisance rénale au stade terminal, une réduction de 25 % de la dose maximale est recommandée.** Chez **tous** les patients nécessitant une hémodialyse, il est recommandé d'ajouter jusqu'à 50 % de la dose quotidienne divisée après la fin de l'hémodialyse. Le traitement des patients en insuffisance rénale terminale doit être mené avec précaution en raison d'une faible expérience clinique et de l'accumulation d'un métabolite sans activité pharmacologique identifiée.

Insuffisance hépatique

La dose maximale recommandée est de 300 mg/jour chez les patients **pédiatriques pesant 50 kg ou plus et chez les patients adultes** atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée.

L'augmentation posologique dans cette population de patients doit être effectuée avec précaution en prenant en compte une insuffisance rénale coexistante. **Chez les adolescents et adultes pesant 50 kg ou plus,** une dose de charge de 200 mg peut être envisagée, mais la poursuite de l'augmentation posologique (> 200 mg par jour) doit être effectuée avec précaution. **Compte-tenu des données relatives à l'adulte, il convient d'appliquer une réduction de dose de 25 % par rapport à la dose maximale chez les patients pédiatriques pesant moins de 50 kg atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée.**

Les propriétés pharmacocinétiques du lacosamide n'ont pas été étudiées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2). Le lacosamide ne devrait être administré aux patients **adultes et pédiatriques** atteints d'insuffisance hépatique sévère que si les bénéfices thérapeutiques attendus prévalent sur les

Population pédiatrique

La tolérance et l'efficacité du lacosamide n'ont pas été établies à ce jour chez l'enfant de moins de 16 ans. Il n'y a pas de donnée disponible.

risques potentiels. La dose pourrait nécessiter un ajustement en fonction de l'observation attentive de l'activité de la maladie et des effets secondaires potentiels chez le patient.

Population pédiatrique

~~La tolérance et l'efficacité du lacosamide n'ont pas été établies à ce jour chez l'enfant de moins de 16 ans. Il n'y a pas de donnée disponible.~~

Le médecin doit prescrire la forme et le dosage les plus adaptés en fonction du poids et de la dose.

Adolescents et enfants pesant 50 kg ou plus

La posologie chez les adolescents et chez les enfants pesant 50 kg ou plus est identique à celle chez l'adulte (voir ci-dessus).

Enfants (à partir de 4 ans) et adolescents pesant moins de 50 kg

La dose est définie sur la base de la masse corporelle. Il est par conséquent recommandé de débiter le traitement avec le sirop puis de passer aux comprimés si souhaité.

Monothérapie

La dose initiale recommandée est de 2 mg/kg/jour et doit être augmentée jusqu'à la dose thérapeutique initiale de 4 mg/kg/jour après une semaine.

En fonction de la réponse et de la tolérance, la dose d'entretien peut être augmentée chaque semaine de 2 mg/kg/jour. La dose doit être augmentée progressivement jusqu'à obtention d'une réponse optimale. Chez les enfants pesant moins de 40 kg, une dose maximale pouvant atteindre 12 mg/kg/jour est recommandée. Chez les enfants pesant de 40 à moins de 50 kg, une dose maximale de 10 mg/kg/jour est recommandée.

Le tableau suivant résume la posologie recommandée en monothérapie pour les adolescents et les enfants pesant moins de 50 kg.

Dose initiale	2 mg/kg/jour
Dose de charge unique	Non recommandée
Titration (paliers progressifs)	2 mg/kg/jour chaque semaine
Dose maximale recommandée chez les patients < 40 kg	Jusqu'à 12 mg/kg/jour
Dose maximale recommandée chez les patients ≥ 40 kg et < 50 kg	Jusqu'à 10 mg/kg/jour

Les tableaux ci-dessous offrent des exemples de volumes de sirop par prise selon la dose prescrite et la masse corporelle. Le volume précis de sirop est calculé en fonction de la masse corporelle exacte de l'enfant.

Doses de monothérapies à **administrer deux fois par jour** pour des enfants à partir de 4 ans **pesant moins de 40 kg**⁽¹⁾ :

Poids	0,1 ml/kg (1 mg/kg) dose initiale	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg)	0,5 ml/kg (5 mg/kg)	0,6 ml/kg (6 mg/kg) dose maximale recommandée
10 kg	1 ml (10 mg)	2 ml (20 mg)	3 ml (30 mg)	4 ml (40 mg)	5 ml (50 mg)	6 ml (60 mg)
15 kg	1,5 ml (15 mg)	3 ml (30 mg)	4,5 ml (45 mg)	6 ml (60 mg)	7,5 ml (75 mg)	9 ml (90 mg)
20 kg	2 ml (20 mg)	4 ml (40 mg)	6 ml (60 mg)	8 ml (80 mg)	10 ml (100 mg)	12 ml (120 mg)
25 kg	2,5 ml (25 mg)	5 ml (50 mg)	7,5 ml (75 mg)	10 ml (100 mg)	12,5 ml (125 mg)	15 ml (150 mg)
30 kg	3 ml (30 mg)	6 ml (60 mg)	9 ml (90 mg)	12 ml (120 mg)	15 ml (150 mg)	18 ml (180 mg)
35 kg	3,5 ml (35 mg)	7 ml (70 mg)	10,5 ml (105 mg)	14 ml (140 mg)	17,5 ml (175 mg)	21 ml (210 mg)

⁽¹⁾ Les enfants et les adolescents pesants moins de 50 kg ~~devraient~~ doivent de préférence commencer le traitement avec Vimpat 10 mg/ml sirop. Vimpat 10 mg/ml solution pour perfusion est une alternative pour les patients lorsque l'administration orale n'est temporairement pas possible

Doses de monothérapies à administrer deux fois par jour pour des enfants à partir de 4 ans **pesant entre 40 kg à moins de 50 kg** ^{(1) (2)} :

Poids	0,1 ml/kg (1 mg/kg) dose initiale	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg)	0,5 ml/kg (5 mg/kg) Dose maximale recommandée
40 kg	4 ml (40 mg)	8 ml (80 mg)	12 ml (120 mg)	16 ml (160 mg)	20 ml (200 mg)
45 kg	4,5 ml (45 mg)	9 ml (90 mg)	13,5 ml (135 mg)	18 ml (180 mg)	22,5 ml (225 mg)

⁽¹⁾ Les enfants et les adolescents pesants moins de 50 kg ~~devraient~~ doivent de préférence commencer le traitement avec Vimpat 10 mg/ml sirop. Vimpat 10 mg/ml solution pour perfusion est une alternative pour les patients lorsque l'administration

orale n'est temporairement pas possible

⁽²⁾ La posologie chez les adolescents de 50 kg ou plus est la même que chez l'adulte.

Traitement en association

La dose initiale recommandée est de 2 mg/kg/jour et doit être augmentée jusqu'à la dose thérapeutique initiale de 4 mg/kg/jour après une semaine.

En fonction de la réponse et de la tolérance, la dose d'entretien peut être augmentée chaque semaine de 2 mg/kg/jour. La dose doit être augmentée progressivement jusqu'à obtention d'une réponse optimale. Chez les enfants pesant moins de 20 kg, compte tenu d'une clairance accrue comparée aux adultes, une dose maximale pouvant atteindre 12 mg/kg/jour est recommandée. Chez les enfants pesant de 20 à moins de 30 kg une dose maximale de 10 mg/kg/jour est recommandée et chez les enfants pesant de 30 à moins de 50 kg une dose maximale de 8 mg/kg/jour est recommandée. Cependant, dans les études en ouvert (voir rubrique 4.8 et 5.2) une dose allant jusqu'à 12 mg/kg/jour a été utilisée chez un nombre restreint de ces enfants.

Le tableau suivant résume la posologie recommandée en traitement en association pour les enfants et les adolescents pesant moins de 50 kg.

Dose initiale	2 mg/kg/jour
Dose de charge unique	Non recommandée
Titration (paliers progressifs)	2 mg/kg/jour chaque semaine
Dose maximale recommandée chez les patients < 20 kg	Jusqu'à 12 mg/kg/jour
Dose maximale recommandée chez les patients ≥ 20 kg et < 30 kg	Jusqu'à 10 mg/kg/jour
Dose maximale recommandée chez les patients ≥ 30 kg et < 50 kg	Jusqu'à 8 mg/kg/jour

Les tableaux ci-dessous offrent des exemples de volumes de sirop par prise selon la dose prescrite et la masse corporelle. Le volume précis de sirop est calculé en fonction de la masse corporelle exacte de l'enfant.

Doses de traitement en association à **administrer deux fois par jour** pour des enfants à partir de 4 ans **pesant moins de 20 kg**⁽¹⁾:

Poids	0,1 ml/kg (1 mg/kg) dose initiale	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg)	0,5 ml/kg (5 mg/kg)	0,6 ml/kg (6 mg/kg) dose maximale recommandée

10 kg	1 ml (10 mg)	2 ml (20 mg)	3 ml (30 mg)	4 ml (40 mg)	5 ml (50 mg)	6 ml (60 mg)
15 kg	1,5 ml (15 mg)	3 ml (30 mg)	4,5 ml (45 mg)	6 ml (60 mg)	7,5 ml (75 mg)	9 ml (90 mg)

⁽¹⁾ Les enfants et les adolescents pesants moins de 50 kg ~~devraient~~ doivent de préférence commencer le traitement avec Vimpat 10 mg/ml sirop. Vimpat 10 mg/ml solution pour perfusion est une alternative pour les patients lorsque l'administration orale n'est temporairement pas possible

Doses de traitement en association à administrer deux fois par jour pour des enfants à partir de 4 ans **pesant entre 20 kg et 30 kg**⁽¹⁾ :

Poids	0,1 ml/kg (1 mg/kg) dose initiale	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg)	0,5 ml/kg (5 mg/kg) Dose maximal e recomm andée
20 kg	2 ml (20 mg)	4 ml (40 mg)	6 ml (60 mg)	8 ml (80 mg)	10 ml (100 mg)
25 kg	2,5 ml (25 mg)	5 ml (50 mg)	7,5 ml (75 mg)	10 ml (100 mg)	12,5 ml (125 mg)

⁽¹⁾ Les enfants et les adolescents pesants moins de 50 kg ~~devraient~~ doivent de préférence commencer le traitement avec Vimpat 10 mg/ml sirop. Vimpat 10 mg/ml solution pour perfusion est une alternative pour les patients lorsque l'administration orale n'est temporairement pas possible.

Doses de traitement en association à administrer deux fois par jour pour des enfants à partir de 4 ans **pesant entre 30 kg et 50 kg**⁽¹⁾ :

Poids	0,1 ml/kg (1 mg/kg) dose initiale	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg) Dose maximale recomman dée
30 kg	3 ml (30 mg)	6 ml (60 mg)	9 ml (90 mg)	12 ml (120 mg)
35 kg	3,5 ml (35 mg)	7 ml (70 mg)	10,5 ml (105 mg)	14 ml (140 mg)
40 kg	4 ml (40 mg)	8 ml (80 mg)	12 ml (120 mg)	16 ml (160 mg)
45 kg	4,5 ml (45 mg)	9 ml (90 mg)	13,5 ml (135 mg)	18 ml (180 mg)

⁽¹⁾ Les enfants et les adolescents pesants moins de 50 kg ~~devraient~~ doivent de préférence commencer le traitement avec Vimpat 10 mg/ml sirop. Vimpat 10 mg/ml solution pour perfusion est une alternative pour les patients lorsque l'administration orale n'est temporairement pas possible.

Mode d'administration

Un produit présentant des particules ou une décoloration ne doit pas être utilisé. La solution pour perfusion doit être administrée sur une période de 15 à 60 minutes deux fois par jour. Une durée de perfusion d'au moins 30 minutes est recommandée pour l'administration d'une dose > 200 mg par perfusion (c'est-à-dire > 400 mg/jour). Vimpat solution pour perfusion peut être administrée par voie intraveineuse sans dilution ou peut être diluée avec du chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %), solution pour préparations injectables, du glucose 50 mg/ml (5 %), solution pour préparations injectables, ou du lactate de Ringer, solution pour préparations injectables.

[...]

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Idées et comportements suicidaires

[...]

Troubles du rythme et de la conduction cardiaques

[...]

Sensations vertigineuses

[...]

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

[...]

Antiépileptiques

Dans les essais d'interactions médicamenteuses, le lacosamide n'a pas affecté de manière significative les concentrations plasmatiques de la carbamazépine et de l'acide valproïque. Les concentrations plasmatiques en lacosamide n'ont pas été affectées par la carbamazépine et l'acide valproïque. L'analyse pharmacocinétique de population montre qu'un traitement concomitant avec d'autres antiépileptiques connus pour être des inducteurs enzymatiques (carbamazépine, phénytoïne et phénobarbital à différentes doses) diminue l'exposition systémique globale du lacosamide de 25 %.

[...]

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

[...]

Allaitement

Le passage du lacosamide dans le lait maternel n'est pas établi. Les études chez

Dose de charge

L'administration d'une dose de charge n'a pas été étudiée chez les enfants. L'utilisation d'une dose de charge n'est pas recommandée chez les adolescents et les enfants pesant moins de 50 kg.

Enfants de moins de 4 ans

La tolérance et l'efficacité du lacosamide chez les enfants de moins de 4 ans n'ont pas été établies à ce jour. Il n'y a pas de donnée disponible.

Mode d'administration

~~Un produit présentant des particules ou une décoloration ne doit pas être utilisé.~~

La solution pour perfusion doit être administrée sur une période de 15 à 60 minutes deux fois par jour. Une durée de perfusion d'au moins 30 minutes est recommandée pour l'administration d'une dose > 200 mg par perfusion (c'est-à-dire > 400 mg/jour). Vimpat solution pour perfusion peut être administrée par voie intraveineuse sans dilution ou peut être diluée avec du chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %), solution pour préparations injectables, du glucose 50 mg/ml (5 %), solution pour préparations injectables, ou du lactate de Ringer, solution pour préparations injectables.

[...]

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Idées et comportements suicidaires

[...]

Troubles du rythme et de la conduction cardiaques

[...]

Sensations vertigineuses

[...]

Dégradation électro-clinique potentielle en cas de syndromes épileptiques pédiatriques spécifiques

La tolérance et l'efficacité du lacosamide chez les patients pédiatriques présentant des syndromes épileptiques avec des crises partielles et généralisées coexistantes n'ont pas été déterminées.

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

[...]

Médicaments antiépileptiques

Dans les essais d'interactions médicamenteuses, le lacosamide n'a pas affecté de manière significative les concentrations plasmatiques de la carbamazépine et de l'acide valproïque. Les concentrations plasmatiques en lacosamide n'ont pas été affectées par la carbamazépine et l'acide valproïque. Les analyses pharmacocinétiques de population **dans différents groupes d'âge** ont montré qu'un traitement concomitant avec d'autres **médicaments** antiépileptiques connus pour être des inducteurs enzymatiques (carbamazépine, phénytoïne et phénobarbital à différentes doses) diminue l'exposition systémique globale du lacosamide de 25 % **chez les adultes et de 17 % chez les patients pédiatriques.**

[...]

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

[...]

Allaitement

Le passage du lacosamide dans le lait maternel n'est pas établi. **Un risque pour les**

l'animal ont montré l'existence d'une excrétion de lacosamide dans le lait maternel. Par précaution, l'allaitement devra être interrompu durant le traitement par lacosamide.

[...]

4.8 Effets indésirables

[...]

Tableau des effets indésirables

Le tableau ci-dessous montre les fréquences des effets indésirables qui ont été rapportés lors des études cliniques et depuis la commercialisation. Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique				Agranulocytose ⁽¹⁾
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité médicamenteuse ⁽¹⁾	Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) ^(1, 2)
Affections psychiatriques		Dépression Confusion Insomnie ⁽¹⁾	Agressivité ⁽¹⁾ Agitation ⁽¹⁾ Humeur euphorique ⁽¹⁾ Troubles psychotiques ⁽¹⁾ Tentative de suicide ⁽¹⁾ Idées suicidaires ⁽¹⁾ Hallucination ⁽¹⁾	

nouveau-nés/nourissons ne peut être exclu. Les études chez l'animal ont montré l'existence d'une excrétion de lacosamide dans le lait maternel. Par précaution, l'allaitement devra être interrompu durant le traitement par lacosamide.

[...]

4.8 Effets indésirables

[...]

Tableau des effets indésirables

Le tableau ci-dessous montre les fréquences des effets indésirables qui ont été rapportés lors des études cliniques et depuis la commercialisation. Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique				Agranulocytose ⁽¹⁾
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité médicamenteuse ⁽¹⁾	Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) ^(1, 2)
Affections psychiatriques		Dépression Confusion Insomnie ⁽¹⁾	Agressivité ⁽¹⁾ Agitation ⁽¹⁾ Humeur euphorique ⁽¹⁾ Troubles psychotiques ⁽¹⁾ Tentative de suicide ⁽¹⁾ Idées suicidaires ⁽¹⁾ Hallucination ⁽¹⁾	

Affection du système nerveux	Sensations vertigineuses Céphalées	Troubles de l'équilibre Troubles de la coordination Troubles de la mémoire Troubles cognitifs Somnolence Tremblements Nystagmus Hypoesthésie Dysarthrie Troubles de l'attention Paresthésie	Syncope ⁽²⁾			Affection du système nerveux	Sensations vertigineuses Céphalées	Troubles de l'équilibre Troubles de la coordination Troubles de la mémoire Troubles cognitifs Somnolence Tremblements Nystagmus Hypoesthésie Dysarthrie Troubles de l'attention Paresthésie	Syncope ⁽²⁾	Convulsions ⁽³⁾	
Affections oculaires	Diplopie	Vision trouble				Affections oculaires	Diplopie	Vision trouble			
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Vertiges Acouphènes				Affections de l'oreille et du labyrinthe		Vertiges Acouphènes			
Affections cardiaques			Bloc auriculo-ventriculaire ^(1,2) Bradycardie Fibrillation ^(1,2) auriculaire ^(1,2) Flutter auriculaire ^(1,2)			Affections cardiaques			Bloc auriculo-ventriculaire ^(1,2) Bradycardie Fibrillation ^(1,2) auriculaire ^(1,2) Flutter auriculaire ^(1,2)		
Affections gastro-intestinales	Nausées	Vomissements Constipation Flatulences Dyspepsie Sécheresse buccale Diarrhée				Affections gastro-intestinales	Nausées	Vomissements Constipation Flatulences Dyspepsie Sécheresse buccale Diarrhée			

Affections hépatobiliaires			Anomalies des tests de la fonction hépatique ⁽²⁾ Augmentation des enzymes hépatiques (> 2x LSN (Limite Supérieure de la Normale)) ⁽¹⁾		Affections hépatobiliaires			Anomalies des tests de la fonction hépatique ⁽²⁾ Augmentation des enzymes hépatiques (> 2x LSN (Limite Supérieure de la Normale)) ⁽¹⁾	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit Eruptions cutanées ⁽¹⁾	Angioedème ⁽¹⁾ Urticaire ⁽¹⁾	Syndrome de Stevens-Johnson ⁽¹⁾ Nécrolyse épidermique toxique ⁽¹⁾	Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit Eruptions cutanées ⁽¹⁾	Angioedème ⁽¹⁾ Urticaire ⁽¹⁾	Syndrome de Stevens-Johnson ⁽¹⁾ Nécrolyse épidermique toxique ⁽¹⁾
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Spasmes musculaires			Affections musculo-squelettiques et systémiques		Spasmes musculaires		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Troubles de la marche Asthénie Fatigue Irritabilité Sensation d'ébriété Douleur ou gêne au site d'injection ⁽³⁾ Irritation ⁽³⁾	Erythème ⁽³⁾		Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Troubles de la marche Asthénie Fatigue Irritabilité Sensation d'ébriété Douleur ou gêne au site d'injection ^(3,4) Irritation ^(3,4)	Erythème ⁽³⁾	
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		Chute Lacérations cutanées Contusion			Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		Chute Lacérations cutanées Contusion		

⁽¹⁾ Effets indésirables rapportés depuis la commercialisation.
⁽²⁾ Voir description d'effets indésirables sélectionnés.
⁽³⁾ Rapportées dans les études en ouvert.

⁽³⁾ Effets indésirables locaux associés à l'administration intraveineuse.
Description d'effets indésirables sélectionnés
[...]
Population pédiatrique
Il est attendu que la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables chez l'adolescent de 16 à 18 ans soient les mêmes que chez l'adulte. La tolérance du lacosamide n'a pas été évaluée à ce jour chez l'enfant de moins de 16 ans. Il n'y a pas de donnée disponible.

[...]
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 – voir Annexe V.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES
5.1 Propriétés pharmacodynamiques
[...]
Efficacité et sécurité cliniques
[...]

⁽³⁴⁾ Effets indésirables locaux associés à l'administration intraveineuse.
Description d'effets indésirables sélectionnés
[...]
Population pédiatrique
~~Le profil de tolérance du lacosamide dans les études en ouvert, en association, chez les enfants âgés de 4 à moins de 16 ans a été comparable au profil de tolérance observé chez les adultes. Les effets indésirables les plus fréquemment signalés dans la population pédiatrique ont été vomissements (17,1 %), sensations vertigineuses (16,7 %), somnolence (12,1 %), céphalées (11,7 %) et convulsions (10,1 %). Des effets indésirables supplémentaires rapportés chez les enfants étaient perte d'appétit (6,6 %), léthargie (4,3 %) et comportement anormal (1,9 %).~~
Le profil de tolérance du lacosamide dans les études contrôlées versus placebo (voir les détails de l'étude dans la rubrique 5.1) en ouvert (n = 408) et en association, chez les enfants à partir de l'âge de 4 ans a été comparable au profil de tolérance observé chez les adultes, bien que la fréquence de certains effets indésirables (somnolence, vomissements et convulsions) ait augmenté et que d'autres effets indésirables (rhinopharyngite, fièvre, pharyngite, diminution de l'appétit, léthargie et comportement anormal) aient été observés chez les patients pédiatriques : rhinopharyngite (15,7 %), vomissements (14,7 %), somnolence (14,0 %), vertiges (13,5 %), fièvre (13,0 %), convulsions (7,8 %), diminution de l'appétit (5,9 %), pharyngite (4,7 %), léthargie (2,7 %) et comportement anormal (1,7 %).
Au total, 67,8 % des patients du groupe lacosamide et 58,1 % des patients du groupe placebo ont signalé au moins un effet indésirable.
Le comportement, la fonction cognitive et le fonctionnement émotionnel étaient mesurés à l'aide des questionnaires Achenbach CBCL et BRIEF qui ont été utilisés en début d'étude avant l'administration du produit et tout au long de celles-ci. Les résultats obtenus par ces questionnaires étaient le plus souvent stables au cours des essais.

[...]
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 – voir Annexe V : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.ansm.sante.fr.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES
5.1 Propriétés pharmacodynamiques
[...]
Efficacité et sécurité cliniques
Population adulte
[...]
Population pédiatrique
Les crises partielles présentent une expression clinique similaire chez les enfants à partir de 4 ans et chez les adultes. L'efficacité du lacosamide chez les enfants âgés de 4 ans et plus a été extrapolée à partir des données relatives aux adolescents et

<p>5.2 Propriétés pharmacocinétiques [...] <u>Propriétés pharmacocinétiques dans certaines populations de patients</u> [...]</p>	<p>aux adultes présentant des crises partielles, chez qui une réponse similaire était attendue à condition que les adaptations de dose à la population pédiatrique soient établies (voir rubrique 4.2) et que la tolérance ait été démontrée (voir rubrique 4.8).</p> <p>L'efficacité, étayée par le principe d'extrapolation mentionné ci-dessus, a été confirmée par une étude randomisée en double aveugle contrôlée <i>versus</i> placebo. L'étude se composait d'une période initiale avant traitement de 8 semaines, suivie d'une période d'ajustement posologique de 6 semaines. Les patients qui ont été randomisés pour recevoir le lacosamide (n=171) ou le placebo (n=172) devaient remplir les critères d'inclusion suivants : être traités à dose stable par un voire jusqu'à 3 médicaments antiépileptiques au plus, avoir continué à présenter au moins 2 crises partielles au cours des 4 semaines précédant la période initiale avant traitement, avec un intervalle sans crise n'excédant pas plus de 21 jours au cours de la période de 8 semaines précédant l'admission à la période initiale avant traitement. La posologie a été initiée à une dose de 2 mg/kg/jour en 2 prises chez les sujets pesant moins de 50 kg, ou de 100 mg/jour en 2 prises chez les sujets pesant 50 kg ou plus. Au cours de la période d'ajustement posologique, les doses de lacosamide ont été ajustées par paliers de 1 ou 2 mg/kg/jour chez les sujets pesant moins de 50 kg, ou de 50 ou 100 mg/jour chez les sujets pesant 50 kg ou plus, par intervalles d'une semaine permettant d'atteindre l'intervalle de dose cible pour la période d'entretien.</p> <p>Les sujets, devaient avoir atteint la dose cible minimale, pour leur catégorie de poids, lors des 3 derniers jours de la période d'ajustement posologique afin d'être éligibles pour participer à la période d'entretien de 10 semaines. Les sujets devaient rester à une dose stable de lacosamide pendant toute la période d'entretien ou sortaient de l'étude et intégraient la phase de diminution de la posologie en aveugle.</p> <p>Une diminution de la fréquence des crises partielles statistiquement significative (p=0,0003) et cliniquement significative a été observée sur une période de 28 jours, entre la période initiale avant traitement et la période d'entretien, entre les groupes lacosamide et placebo. Le pourcentage de réduction par rapport au placebo, d'après l'analyse de covariance, était de 31,72 % (IC à 95 % : 16,342 ; 44,277).</p> <p>Dans l'ensemble, la proportion de sujets ayant présenté une réduction d'au moins 50 % de la fréquence des crises partielles sur 28 jours entre la période initiale avant traitement et la période d'entretien était de 52,9 % dans le groupe lacosamide contre 33,3 % dans le groupe placebo.</p> <p>Sur l'ensemble de la période de traitement, les sujets avaient une qualité de vie liée à la santé, évaluée par l'Inventaire de la qualité de vie pédiatrique, similaire et stable dans les groupes lacosamide et placebo.</p> <p>5.2 Propriétés pharmacocinétiques [...] <u>Propriétés pharmacocinétiques dans certaines populations de patients</u> [...] <i>Population pédiatrique</i> Le profil pharmacocinétique du lacosamide dans la population pédiatrique a été déterminé dans une analyse pharmacocinétique de population, en utilisant des données éparses de concentrations plasmatiques, obtenues dans deux études en</p>
--	---

<p>5.3 Données de sécurité préclinique [...]</p> <p>[...]</p> <p>6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES [...]</p> <p>6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation [...]</p>	<p>ouvert réalisées chez 79 enfants âgés de 6 mois à 17 ans atteints d'épilepsie. Les doses de lacosamide administrées variaient de 2 à 12 mg/kg/jour (indépendamment de la catégorie du poids de l'enfant) en deux prises par jour, avec un maximum de 400 mg/jour chez les enfants pesant 50 kg ou plus.</p> <p>La clairance plasmatique habituelle a été de 1,08 L/h, 1,40 L/h et 1,92 L/h chez les enfants pesant respectivement 20 kg, 30 kg et 50 kg. À titre comparatif, la clairance plasmatique a été estimée à 1,92 L/h chez les patients adultes (70 kg de masse corporelle).</p> <p>Le profil pharmacocinétique du lacosamide dans la population pédiatrique a été déterminé dans une analyse pharmacocinétique de population, en utilisant des données éparées de concentrations plasmatiques, obtenues dans une étude randomisée contrôlée <i>versus</i> placebo et dans trois études en ouvert réalisées chez 414 enfants âgés de 6 mois à 17 ans atteints d'épilepsie. Les doses de lacosamide administrées variaient de 2 à 17,8 mg/kg/jour en deux prises par jour, avec un maximum de 600 mg/jour chez les enfants pesant 50 kg ou plus.</p> <p>La clairance plasmatique habituelle a été estimée à 1,04 L/h, 1,32 L/h et 1,86 L/h chez les enfants pesants respectivement 20 kg, 30 kg et 50 kg. À titre comparatif, la clairance plasmatique a été estimée à 1,92 L/h chez les adultes (70 kg de masse corporelle).</p> <p>5.3 Données de sécurité préclinique [...]</p> <p>Chez des rats et des chiens juvéniles, les types de toxicité ne sont pas différents qualitativement de ceux observés chez les animaux adultes. Chez les rats juvéniles, une diminution de la masse corporelle a été observée à des taux d'exposition systémique similaires à l'exposition clinique attendue. Chez les chiens juvéniles, des signes cliniques transitoires et proportionnels à la dose, touchant le SNC, ont été observés à des taux d'exposition systémique inférieurs à l'exposition clinique attendue.</p> <p>[...]</p> <p>6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES [...]</p> <p>6.3 Durée de conservation Un produit présentant des particules ou une décoloration ne doit pas être utilisé. [...]</p>
--	---