



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

18 juillet 2012

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans à compter du 31 décembre 2006 (JO du 28/10/2008)

ZARONTIN 250 mg/5ml, sirop
Flacon de 200 ml (CIP : 325 079-5)

Laboratoires PFIZER

éthosuximide

Liste II

Code ATC : N03AD01 (antiépileptiques)

Date de l'AMM (procédure nationale) : 27/07/1988

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

Indications thérapeutiques :

« Chez l'adulte:

- soit en monothérapie,
- soit en association à un autre traitement antiépileptique:
o traitement des épilepsies généralisées: absences, crises myocloniques et atoniques.

Chez l'enfant:

- soit en monothérapie,
- soit en association à un autre traitement antiépileptique:
o traitement des épilepsies généralisées: absences, crises myocloniques et atoniques. »

Posologie : cf. RCP

Données de prescription :

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel février 2012) ces spécialités ont fait l'objet de 1 000 prescriptions. Le faible nombre de prescription ne permet pas l'analyse qualitative des données.

Analyse des données disponibles :

Les nouvelles données d'efficacité fournies par le laboratoire portent sur une étude¹ randomisée multicentrique ayant évalué trois antiépileptiques (ethosuximide, acide valproïque et lamotrigine) dans le traitement des absences épileptiques chez 451 enfants.

En termes de tolérance, le laboratoire a déposé le rapport périodique de pharmacovigilance couvrant la période du 01/03/2008 au 30/06/2009. Les paragraphes 4.2, 4.4, 4.6 et 4.8 du RCP ont été modifiés (25 novembre 2010, 13 janvier 2011, 6 octobre 2011). Voir tableau en annexe.

Les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte.^{2,3}

L'ensemble de ces données ne donne pas lieu à modification de l'évaluation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la transparence du 31 janvier 2007.

Réévaluation du 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 termes 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 de ces spécialités est important.

Il existe des alternatives thérapeutiques à ces spécialités.

Le service médical rendu par ces spécialités **reste important**.

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

Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65 %

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique.

¹ Glauser, T.A., et al., Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. N Engl J Med, 2010. 362(9): p. 790-9.

² National Institute for Clinical Excellence. The epilepsies, the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Pharmacological Update of Clinical Guideline 20, January 2012.

³ Epilepsies graves - Guides affections longue durée HAS - 2007.

Date	Motifs
25 novembre 2010	<p>Ajout d'un dispositif d'administration (godet doseur) Mise à jour des rubriques 4.2, 4.4, 6.5 et 8 du RCP</p> <p>4.2. Posologie et mode d'administration</p> <p>Posologie Utilisez le godet-doseur (le godet doseur est gradué à 2,5 ml, 5 ml, 10 ml et 15 ml). Il est recommandé de débiter par: 2 cuillères à café de 510 ml de sirop à partir de 6 ans. En fonction de la réponse, la posologie sera augmentée très progressivement de 1 cuillère à café 5 ml de sirop tous les 4 à 7 jours jusqu'au contrôle complet des crises. La posologie chez l'enfant entre 3 et 6 ans est 1 cuillère 5 ml de sirop à café par jour. Chez l'adulte, la posologie efficace se situe à 20 mg/kg/jour soit 6 cuillères à café 30 ml de sirop (1,5 g). La posologie maximale est de 2 g par jour (40 ml de sirop). Chez l'enfant, la posologie efficace varie entre 20 et 30 mg/kg/jour, et la posologie maximale est 1 g par jour. Si une posologie plus importante était nécessaire, elle nécessiterait une surveillance médicale stricte et l'étude des taux plasmatiques. L'étude des taux plasmatiques doit être effectuée en cas de mauvais contrôle des crises ou d'apparition d'une toxicité, elle peut l'être également à titre de surveillance tous les 6 mois.</p> <p>Mode d'administration La dose journalière doit être répartie en 2 prises à absorber aux repas du matin et du soir; quand le contrôle des crises est obtenu, une seule prise quotidienne est possible, étant donné la longue demi-vie de l'éthosuximide. Rincer soigneusement le godet doseur après administration.</p> <p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>Mises en garde spéciales La tolérance et l'efficacité de l'éthosuximide n'ont pas été établies chez l'enfant de moins de 3 ans. Toute augmentation ou diminution de la posologie de l'éthosuximide doit être effectuée de façon progressive. Tout arrêt brutal est susceptible d'entraîner un état de mal épileptique. L'introduction d'un médicament antiépileptique peut, rarement, être suivie d'une recrudescence des crises ou de l'apparition d'un nouveau type de crise chez le patient, et ce indépendamment des fluctuations observées dans certaines maladies épileptiques. En ce qui concerne l'éthosuximide, les causes de ces aggravations peuvent être: un choix de médicament mal approprié vis à vis des crises ou du syndrome épileptique du patient, une modification du traitement antiépileptique concomitant ou une interaction pharmacocinétique avec celui-ci, une toxicité ou un surdosage. Il peut ne pas y avoir d'autre explication qu'une réaction paradoxale. Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase. au saccharose.</p> <p>Ce médicament contient un agent azoïque le jaune orangé S (E110) et peut provoquer des réactions allergiques.</p> <p>Précautions d'emploi En cas d'absences associée à une autre forme d'épilepsie (crises généralisées ou partielles), dont l'éthosuximide utilisé seul est susceptible d'augmenter la fréquence, il est recommandé de lui associer un autre antiépileptique. Des dyscrasies sanguines ayant été rapportées, une surveillance hématologique régulière doit être exercée. En cas d'affection rénale, ou hépatique, l'éthosuximide doit être utilisé avec prudence puisque des altérations des fonctions rénales et hépatiques ont été rapportées; des bilans urinaires et des tests hépatiques devront être pratiqués régulièrement.</p>

	<p>La possibilité de survenue d'un lupus érythémateux disséminé doit être prise en compte. Ce médicament contient 3 g de saccharose par cuillère à café 5 ml de sirop : en tenir compte dans la ration journalière. Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 6 mg de sodium par cuillère à café (5 ml de sirop). A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.</p>						
13 janvier 2011	<p>Variation type II/DMI Mise à jour des rubriques 4.6 et 4.8 du RCP</p> <p>4.6. Grossesse et allaitement Grossesse</p> <p>. Risque lié à l'épilepsie et aux antiépileptiques: Tous antiépileptiques confondus, il a été montré que dans la descendance des femmes épileptiques traitées, le taux global de malformations est 2 à 3 fois supérieur à celui (3% environ) de la population générale. Bien qu'on constate une augmentation du nombre d'enfants malformés avec la polythérapie, la part respective des traitements et de la maladie n'a pas été réellement établie. Les malformations le plus souvent rencontrées sont des fentes labiales et des malformations cardio-vasculaires. L'interruption brutale du traitement antiépileptique peut entraîner pour la mère une aggravation de la maladie préjudiciable au fœtus.</p> <p>. Risque lié à l'éthosuximide: Les données animales ont mis en évidence un effet tératogène (malformations squelettiques). Dans l'espèce humaine, les données cliniques sont insuffisantes. Chez l'animal: L'expérimentation met en évidence un effet tératogène. Dans l'espèce humaine: les diverses études prospectives portant sur un nombre réduit de femmes traitées par l'éthosuximide pendant le premier trimestre ne permettent pas de tirer une conclusion précise. Cependant, en tout état de cause, le risque ne paraît pas élevé.</p> <p>. <u>Compte tenu de ces données:</u> Si une grossesse est envisagée, c'est l'occasion de peser à nouveau l'indication du traitement antiépileptique. L'utilisation d'éthosuximide est déconseillée au cours de la grossesse. Toutefois, il convient de ne pas interrompre le traitement brutalement. Si l'interruption du traitement compromet l'équilibre de la patiente, sa poursuite est envisageable avec une surveillance échographique orientée sur le squelette. chez une femme en âge de procréer et a fortiori chez une femme désirant une grossesse, il est souhaitable autant que possible de s'abstenir de cette spécialité dans le traitement qui doit être poursuivi. si une grossesse est envisagée, c'est l'occasion de peser à nouveau l'indication du traitement antiépileptique.</p> <p>Allaitement L'éthosuximide passe dans le lait maternel et expose le nouveau-né à des doses importantes susceptibles d'entraîner des effets indésirables (voir rubriques 4.4 et 4.8). En cas de traitement par ce médicament, l'allaitement maternel est donc</p> <p>4.8. Effets indésirables</p> <table border="1" data-bbox="548 1623 1393 1913"> <tr> <td>Affections hématologiques et du système lymphatique</td> </tr> <tr> <td>leucopénie, agranulocytose, pancytopenie, anémie aplastique, éosinophilie</td> </tr> <tr> <td>Affections du système nerveux</td> </tr> <tr> <td>somnolence, céphalées, vertiges, irritabilité, léthargie, fatigue, ataxie, exacerbation possible d'épilepsie à crise généralisée ou partielle associées aux absences (voir rubrique 4.4)</td> </tr> <tr> <td>Affections gastro-intestinales*</td> </tr> <tr> <td>anorexie, nausées, vomissements, douleurs épigastriques ou abdominales, amaigrissement</td> </tr> </table>	Affections hématologiques et du système lymphatique	leucopénie, agranulocytose, pancytopenie, anémie aplastique, éosinophilie	Affections du système nerveux	somnolence, céphalées, vertiges, irritabilité, léthargie, fatigue, ataxie, exacerbation possible d'épilepsie à crise généralisée ou partielle associées aux absences (voir rubrique 4.4)	Affections gastro-intestinales*	anorexie, nausées, vomissements, douleurs épigastriques ou abdominales, amaigrissement
Affections hématologiques et du système lymphatique							
leucopénie, agranulocytose, pancytopenie, anémie aplastique, éosinophilie							
Affections du système nerveux							
somnolence, céphalées, vertiges, irritabilité, léthargie, fatigue, ataxie, exacerbation possible d'épilepsie à crise généralisée ou partielle associées aux absences (voir rubrique 4.4)							
Affections gastro-intestinales*							
anorexie, nausées, vomissements, douleurs épigastriques ou abdominales, amaigrissement							

	<table border="1"> <tr> <td>Affections de la peau et du tissus sous-cutané</td> </tr> <tr> <td>urticaire, rash érythémateux, syndrome de Stevens-Johnson, lupus érythémateux disséminés</td> </tr> <tr> <td>Troubles du métabolisme et de la nutrition</td> </tr> <tr> <td>anorexie, amaigrissement</td> </tr> <tr> <td>Affections du système immunitaire</td> </tr> <tr> <td>réaction allergique souvent de nature cutanée (voir affections de la peau et du tissu sous-cutané), Syndrome DRESS (Drug, Rush, Eosinophilia and Systemic symptoms) ou syndrome d'hypersensibilité aux anticonvulsivants</td> </tr> <tr> <td>Affections psychiatriques**</td> </tr> <tr> <td>troubles psychologiques ou psychiatriques</td> </tr> </table> <p>* Ces effets indésirables peuvent s'observer en début du traitement. Ces manifestations cèdent habituellement rapidement ou après diminution posologique et ne réapparaissent pas ultérieurement.</p> <p>** Ces effets indésirables semblent plus fréquents chez les patients ayant de tels antécédents.</p> <p>En début de traitement peuvent s'observer chez un petit nombre de patients: Troubles digestifs: anorexie, nausées, vomissements, douleurs épigastriques ou abdominales, amaigrissement. Ces manifestations cèdent habituellement rapidement ou après diminution posologique et ne réapparaissent pas ultérieurement. Ont été rapportés: Troubles sanguins: leucopénie, agranulocytose, pancytopénie, anémie aplastique, éosinophilie. Troubles nerveux: somnolence, céphalées, vertiges, irritabilité, léthargie, fatigue, ataxie, troubles psychologiques ou psychiatriques qui semblent plus fréquents chez les patients ayant de tels antécédents. Troubles cutanés: urticaire, rash érythémateux, syndrome de Stevens-Johnson, lupus érythémateux disséminé. Exacerbation possible d'épilepsie à crises généralisées ou partielles associées aux absences (voir rubrique 4.4).</p>	Affections de la peau et du tissus sous-cutané	urticaire, rash érythémateux, syndrome de Stevens-Johnson, lupus érythémateux disséminés	Troubles du métabolisme et de la nutrition	anorexie, amaigrissement	Affections du système immunitaire	réaction allergique souvent de nature cutanée (voir affections de la peau et du tissu sous-cutané), Syndrome DRESS (Drug, Rush, Eosinophilia and Systemic symptoms) ou syndrome d'hypersensibilité aux anticonvulsivants	Affections psychiatriques**	troubles psychologiques ou psychiatriques
Affections de la peau et du tissus sous-cutané									
urticaire, rash érythémateux, syndrome de Stevens-Johnson, lupus érythémateux disséminés									
Troubles du métabolisme et de la nutrition									
anorexie, amaigrissement									
Affections du système immunitaire									
réaction allergique souvent de nature cutanée (voir affections de la peau et du tissu sous-cutané), Syndrome DRESS (Drug, Rush, Eosinophilia and Systemic symptoms) ou syndrome d'hypersensibilité aux anticonvulsivants									
Affections psychiatriques**									
troubles psychologiques ou psychiatriques									
6 octobre 2011	<p>Harmonisation projet REX, excipient à effet notoire Mise à jour des rubriques 2, 4.4, 4.5 et 6.1 du RCP</p> <p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi Mises en garde spéciales La tolérance et l'efficacité de l'éthosuximide n'ont pas été établies chez l'enfant de moins de 3 ans.</p> <p>Toute augmentation ou diminution de la posologie de l'éthosuximide doit être effectuée de façon progressive. Tout arrêt brutal est susceptible d'entraîner un état de mal épileptique.</p> <p>L'introduction d'un médicament antiépileptique peut, rarement, être suivie d'une recrudescence des crises ou de l'apparition d'un nouveau type de crise chez le patient, et ce indépendamment des fluctuations observées dans certaines maladies épileptiques. En ce qui concerne l'éthosuximide, les causes de ces aggravations peuvent être: un choix de médicament mal approprié vis à vis des crises ou du syndrome épileptique du patient, une modification du traitement antiépileptique concomitant ou une interaction pharmacocinétique avec celui-ci, une toxicité ou un surdosage. Il peut ne pas y avoir d'autre explication qu'une réaction paradoxale.</p> <p>Ce médicament contient du saccharose et du glucose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.</p> <p>Ce médicament contient 3 g de saccharose par 5 ml de sirop dont il faut en tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète.</p>								

Peut être nocif pour les dents en cas de prise prolongée (minimum 2 semaines).
~~Ce médicament contient un agent azoïque le jaune orangé S (E110) et peut provoquer des réactions allergiques.~~

Précautions d'emploi

En cas d'absences associée à une autre forme d'épilepsie (crises généralisées ou partielles), dont l'éthosuximide utilisé seul est susceptible d'augmenter la fréquence, il est recommandé de lui associer un autre antiépileptique.

Des dyscrasies sanguines ayant été rapportées, une surveillance hématologique régulière doit être exercée.

En cas d'affection rénale, ou hépatique, l'éthosuximide doit être utilisé avec prudence puisque des altérations des fonctions rénales et hépatiques ont été rapportées; des bilans urinaires et des tests hépatiques devront être pratiqués régulièrement.

La possibilité de survenue d'un lupus érythémateux disséminé doit être prise en compte.

~~Ce médicament contient 3 g de saccharose par 5 ml de sirop : en tenir compte dans la ration journalière~~

Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 6 mg de sodium par 5 ml de sirop. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

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

Associations contre-indiquées

Millepertuis

Risque de diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'anticonvulsivant.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

Carbamazépine

Diminution des concentrations plasmatiques d'éthosuximide.

Surveillance clinique et dosage plasmatique d'éthosuximide et adaptation éventuelle de sa posologie.

Associations contre-indiquées

Millepertuis

Risque de diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'anticonvulsivant

* modifications en rouge