Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

EPITOMAX 50 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Topiramate..... 50 mg

Pour un comprimé pelliculé.

Excipients à effet notoire : un comprimé contient 61,70 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé jaune pâle, rond, de 7 mm de diamètre, marqué « TOP » sur une face et « 50 » sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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

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

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Enfants et adolescents de sexe féminin et femmes susceptibles de procréer

Le traitement par topiramate doit être instauré et surveillé par un médecin spécialiste expérimenté dans la prise en charge de l'épilepsie ou de la migraine.

Des alternatives thérapeutiques doivent être envisagées chez les enfants et adolescents de sexe féminin et les femmes susceptibles de procréer. La nécessité du traitement par topiramate dans ces populations doit être réévaluée au moins une fois par an (voir rubriques 4.3, 4.4 et 4.6).

Posologie

Il est recommandé de débuter le traitement à faible dose puis d'augmenter les doses jusqu'à la posologie efficace. La posologie et l'augmentation de la posologie doivent être guidées par la réponse clinique.

Une surveillance des concentrations plasmatiques pour optimiser le traitement par EPITOMAX n'est pas nécessaire. Dans de rares cas, l'ajout de topiramate à la phénytoïne peut nécessiter une adaptation de la posologie de la phénytoïne pour obtenir une réponse clinique optimale. L'ajout ou le retrait de la phénytoïne et de la carbamazépine à un traitement en association avec EPITOMAX peut nécessiter l'adaptation posologique d'EPITOMAX.

Chez les patients avec ou sans antécédent de convulsion ou d'épilepsie, les médicaments antiépileptiques (MAE) dont le topiramate doivent être arrêtés progressivement afin de minimiser le risque potentiel de crise convulsive ou d'augmentation de la fréquence des crises. Au cours des essais cliniques, les doses journalières ont été diminuées par paliers hebdomadaires de 50-100 mg chez l'adulte présentant une épilepsie et de 25-50 mg chez l'adulte recevant du topiramate à des doses allant jusqu'à 100 mg/jour dans le traitement prophylactique de la migraine. Au cours des essais cliniques chez l'enfant, le topiramate a été progressivement arrêté sur une période de 2 à 8 semaines.

Epilepsie - Traitement en monothérapie

Généralités

Lors de l'arrêt des MAE concomitants en vue d'une monothérapie par topiramate, l'effet de cet arrêt sur le contrôle des crises doit être pris en compte. A l'exception de problèmes de tolérance nécessitant un arrêt brusque des MAE associés, une diminution progressive des MAE associés au rythme d'environ un tiers de la dose toutes les deux semaines est recommandée.

Lors de l'arrêt de médicaments inducteurs enzymatiques, les concentrations de topiramate vont augmenter. Une diminution de la posologie d'EPITOMAX (topiramate) peut s'avérer nécessaire si elle est cliniquement justifiée.

Adultes

La dose et l'adaptation posologique doivent être guidées par la réponse clinique. Le traitement doit débuter par 25 mg le soir pendant 1 semaine. La posologie doit être ensuite augmentée de 25 ou 50 mg/jour par paliers d'1 ou 2 semaines, administrés en 2 prises. Lorsque le patient ne tolère pas l'augmentation posologique, des augmentations plus faibles ou des paliers plus longs peuvent être utilisés.

La posologie cible initiale recommandée pour le traitement par topiramate en monothérapie chez l'adulte est de 100 mg/jour à 200 mg/jour en 2 prises. La dose journalière maximale recommandée est de 500 mg/jour en 2 prises. Certains patients présentant des formes réfractaires d'épilepsie ont toléré des doses de 1000 mg/jour de topiramate en monothérapie. Ces recommandations posologiques concernent tous les adultes, sujets âgés compris, en l'absence d'insuffisance rénale sous-jacente.

Population pédiatrique (enfants de plus de 6 ans)

La dose et l'adaptation posologique chez l'enfant doivent être guidées par la réponse clinique. Le traitement des enfants de plus de 6 ans doit débuter par 0,5 à 1 mg/kg le soir pendant la première semaine. La posologie sera ensuite augmentée par paliers de 0,5 à 1 mg/kg/jour, administrés en deux prises, par paliers d'1 à 2 semaines. Si l'enfant ne tolère pas l'augmentation posologique, des augmentations plus faibles ou des paliers plus longs peuvent être utilisés.

La posologie initiale recommandée pour le traitement par topiramate en monothérapie chez l'enfant de plus de 6 ans est de 100 mg/jour en fonction de la réponse clinique (correspondant à environ 2,0 mg/kg/jour chez l'enfant de 6 à 16 ans).

Traitement de l'épilepsie en association à d'autres antiépileptiques (épilepsie partielle avec ou sans généralisation, crises tonico-cloniques généralisées, ou crises associées au

syndrome de Lennox-Gastaut)

Adultes

Le traitement doit débuter par 25-50 mg le soir pendant 1 semaine. L'utilisation de doses initiales plus faibles a été rapportée, mais n'a pas été étudiée de façon systématique. En conséquence, par paliers d'une ou deux semaines, la posologie sera augmentée par paliers de 25-50 mg/jour et administrée en 2 prises. La posologie efficace peut être atteinte chez certains patients en une prise par jour.

Dans les essais cliniques en association avec d'autres antiépileptiques, la dose de 200 mg a été la dose minimale efficace. La posologie journalière usuelle est de 200-400 mg/jour en deux prises.

Ces recommandations posologiques concernent tous les adultes, sujets âgés inclus, en l'absence d'insuffisance rénale sous-jacente (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique (enfants âgés de 2 ans et plus)

La posologie journalière totale recommandée d'EPITOMAX (topiramate) en association avec d'autres antiépileptiques est d'environ 5 à 9 mg/kg/jour en deux prises. Le traitement doit débuter à 25 mg (ou moins, dans l'intervalle 1 à 3 mg/kg/jour) le soir pendant la première semaine. La posologie doit ensuite être augmentée par paliers de 1 à 2 semaines, par paliers de 1 à 3 mg/kg/jour (administrés en 2 prises), pour atteindre la posologie cliniquement optimale.

Des posologies journalières allant jusqu'à 30 mg/kg/jour ont été étudiées et ont été généralement bien tolérées.

Migraine

Adultes

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

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

Population pédiatrique

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

Recommandations posologiques générales chez les populations particulières de patients recevant EPITOMAX

Insuffisance rénale

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

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

Insuffisance hépatique

Chez les patients insuffisants hépatiques modérés à sévères, le topiramate doit être administré avec prudence puisque la clairance du topiramate est diminuée.

Sujets âgés

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

Mode d'administration

EPITOMAX est disponible sous forme de comprimés pelliculés et de gélules, pour administration orale. Il est recommandé de ne pas couper les comprimés pelliculés. La forme gélule est disponible pour les patients ayant des difficultés à avaler des comprimés, par exemple les enfants et les sujets âgés.

EPITOMAX peut être administré sans tenir compte des repas.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Traitement prophylactique de la migraine :

- Pendant la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- Chez les femmes susceptibles de procréer qui n'utilisent pas de contraception hautement efficace (voir rubriques 4.4, 4.5 et 4.6).

Épilepsie :

- Pendant la grossesse, sauf en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- Chez les femmes susceptibles de procréer n'utilisant pas de contraception hautement efficace. La seule exception concerne une femme avec un projet de grossesse mais pour laquelle il n'existe pas d'alternative appropriée et qui a été pleinement informée des risques liés à la prise de topiramate pendant la grossesse (voir rubriques 4.4, 4.5 et 4.6).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Dans les situations où un arrêt rapide du topiramate est médicalement nécessaire, un suivi approprié est recommandé (voir rubrique 4.2).

Comme avec les autres MAE, une augmentation de la fréquence des crises ou l'apparition de nouveaux types de crises peuvent survenir chez certains patients avec le topiramate.

Ces phénomènes peuvent être dus à un surdosage, à une diminution des concentrations plasmatiques des MAE associés, à la progression de la maladie ou à un effet paradoxal.

Une hydratation adéquate au cours du traitement par topiramate est très importante. L'hydratation peut diminuer le risque de néphrolithiase (voir ci-dessous). Une hydratation adéquate avant et pendant des activités telles que l'exercice physique ou l'exposition à des températures élevées peut diminuer le risque d'effets indésirables liés à la chaleur (voir rubrique 4.8).

Programme de prévention de la grossesse

Le topiramate peut provoquer des malformations congénitales majeures et un retard de croissance fœtale lorsqu'il est administré à une femme enceinte.
Certaines données suggèrent l'existence d'un risque accru de troubles du développement neurologique chez les enfants exposés au topiramate *in utero*, tandis que d'autres données ne suggèrent pas cette augmentation de risque (voir rubrique 4.6).
Femmes susceptibles de procréer
Un test de grossesse doit être réalisé avant l'instauration du traitement par topiramate chez une femme susceptible de procréer.
La patiente doit être pleinement informée et comprendre les risques liés à l'utilisation du topiramate pendant la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.6). Cela inclut la nécessité de consulter un spécialiste si la femme planifie une grossesse afin d'envisager une alternative thérapeutique avant d'arrêter la contraception, et la nécessité de contacter rapidement un spécialiste en cas de grossesse ou de suspicion de grossesse.
Enfants et adolescents de sexe féminin
Les prescripteurs doivent s'assurer que les parents / tuteurs des enfants et adolescents de sexe féminin traités par topiramate comprennent la nécessité de contacter un spécialiste aussitôt que les premières menstruations surviennent (ménarche). La patiente et ses parents / tuteurs devront alors recevoir des informations complètes sur les risques liés à l'exposition *in utero* au topiramate et sur la nécessité d'utiliser une contraception hautement efficace dès que nécessaire. La nécessité de poursuivre le traitement par topiramate devra être réévaluée et des alternatives thérapeutiques devront être également envisagées.
Documents d'information
Des documents d'information concernant ces mesures sont à la disposition des professionnels de santé et des patientes (ou de leurs parents / tuteurs). L'attestation d'information partagée doit être signée avant l'instauration du traitement et annuellement par la patiente et le médecin prescripteur. La brochure d'information pour les patientes doit être remise à toutes les femmes susceptibles de procréer traitées par topiramate et aux parents / tuteurs des enfants et adolescents de sexe féminin. Une carte patiente est fournie avec l'emballage d'EPITOMAX.

Oligohydrose

Une oligohydrose (diminution de la transpiration) a été rapportée avec l'utilisation du topiramate. Une diminution de la transpiration et une hyperthermie (élévation de la température corporelle) peuvent apparaître particulièrement chez les jeunes enfants exposés à une température ambiante élevée.

Troubles de l'humeur/dépression

Une augmentation de l'incidence des troubles de l'humeur et de la dépression a été observée au cours du traitement par topiramate.

Suicide/idées suicidaires

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

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

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

Réactions cutanées sévères

Des réactions cutanées sévères (Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et Nécrolyse Epidermique Toxique (NET)) ont été rapportées chez des patients recevant le topiramate (voir rubrique 4.8). Il est recommandé que les patients soient informés des signes de réactions cutanées sévères. Si un SSJ ou une NET sont suspectés, l'utilisation d'EPITOMAX doit être arrêtée.

Néphrolithiase

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

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

Diminution de la fonction rénale

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

Diminution de la fonction hépatique

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

Syndrome de la myopie aiguë et glaucome secondaire par fermeture de l'angle

Un syndrome incluant une myopie aiguë associée à un glaucome secondaire à angle fermé a été rapporté chez des patients traités par le topiramate. Les symptômes incluent la survenue brutale d'une diminution de l'acuité visuelle et/ou d'une douleur oculaire. L'examen ophtalmologique peut mettre en évidence tout ou une partie des éléments suivants : une myopie, une mydriase, un rétrécissement de la chambre antérieure, une hyperémie (rougeur) oculaire, un décollement de la choroïde, un décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine, des stries maculaires et une augmentation de la pression intraoculaire. Ce syndrome peut être associé à une effusion supraciliaire entraînant un déplacement antérieur du cristallin et de l'iris, avec glaucome secondaire à angle fermé.

Les symptômes surviennent généralement au cours du premier mois suivant l'instauration du traitement par le topiramate. Contrairement au glaucome primitif à angle étroit, rare avant 40 ans, le glaucome secondaire à angle fermé associé au topiramate a été rapporté chez des patients pédiatriques ainsi que chez des adultes. Le traitement inclut l'arrêt du topiramate, dans les meilleurs délais selon le jugement du médecin traitant, et des mesures appropriées visant à réduire la pression intraoculaire. Ces mesures résultent généralement en une diminution de la

pression intraoculaire.

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

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

Altérations du champ visuel

Des altérations du champ visuel ont été rapportées chez des patients traités par topiramate indépendamment d'une pression intraoculaire élevée. Dans les essais cliniques, la plupart de ces événements ont été réversibles après l'arrêt du topiramate. Si des altérations du champ visuel apparaissent pendant le traitement par topiramate et quel que soit le délai d'apparition, un arrêt du médicament devra être envisagé.

Acidose métabolique et séquelles

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

Une acidose métabolique chronique non traitée augmente le risque de néphrolithiase et de néphrocalcinose, et peut potentiellement entraîner une ostéopénie (voir ci-dessus – Néphrolithiase).

Chez l'enfant, une acidose métabolique chronique peut diminuer la croissance. L'effet du topiramate sur la croissance et l'ossification n'a pas été étudié de façon systématique chez l'adulte. Pour les patients pédiatriques de 6 à 15 ans, une étude en ouvert d'un an a été menée (voir rubrique 5.1).

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

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

Trouble de la fonction cognitive

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

chez les enfants traités par le topiramate sont insuffisantes en regard des troubles cognitifs, et ils nécessitent encore d'être élucidés.

Hyperammoniémie et encéphalopathie

Une hyperammoniémie avec ou sans encéphalopathie a été rapportée au cours du traitement par topiramate (voir rubrique 4.8). Le risque d'hyperammoniémie avec le topiramate semble lié à la dose. Une hyperammoniémie a été plus fréquemment rapportée en cas d'administration concomitante de topiramate et d'acide valproïque (voir rubrique 4.5).

Chez les patients qui développent une léthargie inexpliquée ou des changements de leur état mental associés à une monothérapie ou une thérapie adjuvante de topiramate, il est recommandé d'envisager une encéphalopathie hyperammoniémique et de mesurer les niveaux d'ammoniaque.

Complément alimentaire

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

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

Intolérance au lactose

EPITOMAX contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Sodium

Chaque comprimé contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) donc est essentiellement « sans sodium ».

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

Effets d'EPITOMAX sur d'autres médicaments antiépileptiques

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

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

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

Effets d'autres médicaments antiépileptiques sur EPITOMAX

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

MAE coadministrés	Concentration des MAE	Concentration d'EPITOMAX
Phénytoïne	?**	?
Carbamazépine (CBZ)	?	?
Acide valproïque	?	?
Lamotrigine	?	?
Phénobarbital	?	NE
Primidone	?	NE

? = Pas d'effet sur la concentration plasmatique (modification ? 15 %)

** = Concentrations plasmatiques augmentées chez des patients individuels

? = Diminution des concentrations plasmatiques

NE = Non étudié

MAE = Médicament antiépileptique

Autres interactions médicamenteuses

- Digoxine

Dans une étude clinique à dose unique, l'aire sous courbe (ASC) des concentrations plasmatiques de digoxine a diminué de 12 % lors de l'administration concomitante d'EPITOMAX. La signification clinique de cette observation n'a pas été établie. Lorsqu'EPITOMAX est introduit ou arrêté chez des patients traités par la digoxine, une attention particulière doit être apportée à la surveillance des concentrations sériques de digoxine.

- Dépresseurs du système nerveux central

L'administration concomitante d'EPITOMAX et d'alcool ou d'autres agents dépresseurs du système nerveux central (SNC) n'a pas été étudiée au cours d'essais cliniques. Il est recommandé de ne pas administrer EPITOMAX concomitamment à de l'alcool ou à d'autres agents dépresseurs du SNC.

- Millepertuis (Hypericum perforatum)

Un risque de diminution des concentrations plasmatiques aboutissant à une perte d'efficacité peut être observé lors de la co-administration de millepertuis et de topiramate. Il n'y a pas eu d'étude clinique évaluant cette interaction potentielle.

- Contraceptifs hormonaux systémiques

Dans une étude d'interaction pharmacocinétique chez des volontaires saines traitées de façon concomitante par contraceptif oral combiné contenant 1 mg de noréthistérone (NET) et 35 µg d'éthinylestradiol (EE), EPITOMAX administré en absence d'autres médicaments à des doses

comprises entre 50 à 200 mg/jour n'a pas été associé à des modifications statistiquement significatives de l'exposition moyenne (ASC) de l'un ou l'autre composant du contraceptif oral. Dans une autre étude, l'exposition à l'EE était statistiquement diminuée aux doses de 200, 400, et 800 mg/jour (18 %, 21 %, et 30 %, respectivement) lors d'administration en association chez des patientes présentant une épilepsie traitée par l'acide valproïque. Dans les deux études, EPITOMAX (50-200 mg/jour chez les volontaires saines et 200-800 mg/jour chez les patientes présentant une épilepsie) n'a pas modifié l'exposition à la NET. Bien qu'il ait été observé une diminution dose-dépendante de l'exposition à l'EE à des doses comprises entre 200-800 mg/jour (chez les patientes présentant une épilepsie), il n'a pas été observé de diminution cliniquement significative de l'exposition à l'EE pour des doses comprises entre 50-200 mg/jour (chez les volontaires saines). L'importance clinique des changements observés n'est pas connue. La possibilité d'une diminution de l'efficacité contraceptive et d'une augmentation des saignements intercurrents doit être prise en compte chez les patientes prenant des contraceptifs hormonaux systémiques pendant leur traitement par EPITOMAX. Il doit être demandé aux patientes de signaler à leur médecin toute modification de leurs saignements au cours de leurs cycles menstruels. L'efficacité contraceptive peut être diminuée même en l'absence de saignements intercurrents. Il doit être conseillé aux femmes qui utilisent des contraceptifs hormonaux systémiques d'utiliser également une méthode barrière.

- Lithium

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

- Rispéridone

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

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

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

- Hydrochlorothiazide (HCTZ)

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

- Metformine

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

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

- Pioglitazone

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

- Glibenclamide

Une étude d'interaction croisée réalisée chez des patients présentant un diabète de type 2 a évalué les paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre du glibenclamide (5 mg/jour) seul et associé au topiramate (150 mg/jour). Une diminution de 25 % de l'ASC_{24} du glibenclamide a été observée lors de l'administration de topiramate. L'exposition systémique aux métabolites actifs, 4-*trans*-hydroxy-glibenclamide (M1) et 3-*cis*-hydroxyglibenclamide (M2), a également été diminuée de 13 % et 15 %, respectivement. La pharmacocinétique à l'état d'équilibre du

topiramate n’est pas modifiée par l’administration concomitante de glibenclamide.

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

Autres formes d’interactions

- Agents prédisposants à la néphrolithiase

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

- Acide valproïque

L’administration concomitante de topiramate et d’acide valproïque a été associée à une hyperammoniémie avec ou sans encéphalopathie chez des patients ayant une bonne tolérance à l’un ou l’autre traitement administré seul. Dans la plupart des cas, les symptômes et signes ont régressé après arrêt de l’un des deux traitements (voir rubrique 4.4 et rubrique 4.8). Cet effet indésirable n’est pas dû à une interaction pharmacocinétique.

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

- Warfarine

Une diminution du rapport Temps de Quick/International Normalized Ratio (TQ/INR) a été rapportée chez des patients traités par topiramate en association avec la warfarine. Par conséquent, l’INR doit être attentivement surveillé chez les patients traités de façon concomitante par topiramate et par warfarine.

Etudes complémentaires d’interactions pharmacocinétiques

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

Résumé des Résultats des Etudes Pharmacocinétiques Complémentaires d’Interactions médicamenteuses

Médicament co-administré	Concentration[a] du médicament co-administré	Concentration[a] en topiramate
Amitriptyline	? augmentation de 20 % de C_{max} et de l’ASC du métabolite de la nortriptyline	NE

Résumé des Résultats des Etudes Pharmacocinétiques Complémentaires d'Interactions médicamenteuses

Médicament co-administré	Concentration[a] du médicament co-administré	Concentration[a] en topiramate
Dihydroergotamine (Orale et Sous-cutanée)	?	?
Halopéridol	? augmentation de 31 % de l'ASC du métabolite réduit	NE
Propranolol	? augmentation de 17 % de la C_{max} du 4-OH propranolol (TPM 50 mg toutes les 12 h)	augmentation de 9 % et 16 % de la C_{max}, augmentation de 9 % et 17 % de l'ASC (40 et 80 mg de propranolol toutes les 12 h respectivement)
Sumatriptan (Oral et Sous-cutané)	?	NE
Pizotifène	?	?
Diltiazem	diminution de 25 % de l'ASC du diltiazem et diminution de 18 % pour la DEA, et ? pour le DEM*	augmentation de 20 % de l'ASC
Venlafaxine	?	?
Flunarizine	augmentation de 16 % de l'ASC (TPM 50 mg toutes les 12 h)[b]	?

a = Les valeurs en % correspondent aux variations de la C_{max} ou de l'ASC moyenne de traitement en monothérapie

? = Pas d'effet sur C_{max} et ASC (modification ? 15 %) de la molécule inchangée

NE = Non étudié

*DEA = désacétyl diltiazem, DEM = N-déméthyl diltiazem

b = Flunarizine ASC augmentée de 14 % chez les sujets prenant la flunarizine seule. Augmentation de l'exposition est peut-être due à l'accumulation lors de l'atteinte de l'état d'équilibre.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Risque lié à l'épilepsie et aux médicaments antiépileptiques (MAE) en général

Un avis médical spécialisé concernant les risques potentiels pour le fœtus de la survenue de crises d'épilepsie ainsi que de la prise d'un traitement antiépileptique doit être donné à toutes les femmes susceptibles de procréer, en particulier aux femmes qui planifient une grossesse et aux femmes enceintes. La nécessité d'un traitement par MAE doit être examinée lorsqu'une femme planifie une grossesse. L'arrêt brutal d'un traitement par MAE doit être évité car il peut entrainer des crises convulsives susceptibles d'avoir des conséquences graves pour la femme et le fœtus. La monothérapie doit être privilégiée dans la mesure du possible. En effet, une polythérapie antiépileptique représente un risque plus élevé de malformations congénitales que la monothérapie ; ce risque varie selon les antiépileptiques co-administrés.

Risque lié au topiramate

Le topiramate est tératogène chez la souris, le rat et le lapin (voir rubrique 5.3). Chez le rat, le topiramate traverse le placenta.

Chez l'homme, le topiramate traverse le placenta et des concentrations similaires ont été retrouvées dans le cordon ombilical et le sang maternel.

Les données cliniques issues de registres de grossesse indiquent que les nourrissons exposés *in utero* au topiramate en monothérapie peuvent présenter :

Des malformations congénitales majeures et un retard de croissance fœtale.

- Un risque accru de malformations congénitales (en particulier fente labiale / fente palatine, hypospadias et anomalies impliquant différents organes) après exposition au cours du premier trimestre. Les données issues du registre de grossesse des Médicaments Antiépileptiques d'Amérique du Nord (North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry) pour le topiramate utilisé en monothérapie ont montré un risque de malformations congénitales majeures environ 3 fois supérieure (4,3 %) à celui d'un groupe de référence ne prenant pas de MAE (1,4 %). Les données issues d'une étude observationnelle basée sur des registres de population dans les pays nordiques ont fait état d'une prévalence de malformations congénitales majeures 2 à 3 fois supérieure (jusqu'à 9,5 %) à celle d'un groupe de référence ne prenant pas de MAE (3,0 %). Par ailleurs, les données issues d'autres études indiquent une augmentation du risque tératogène lors de l'utilisation des MAE en association comparativement à la monothérapie. Ce risque peut être dose-dépendant et des effets ont été constatés avec toutes les doses. Chez les femmes traitées par topiramate ayant eu un enfant présentant une malformation congénitale, le risque de malformations semble s'accroître lors des grossesses ultérieures en cas d'exposition au topiramate.
- Une prévalence plus élevée de faible poids de naissance (2500 grammes) par rapport à un groupe de référence.
- Une prévalence accrue d'être de petit poids pour l'âge gestationnel (PAG : défini par un poids de naissance inférieur au 10ème percentile après correction en fonction de l'âge gestationnel et stratification en fonction du sexe). Dans le registre de grossesse des Médicaments Antiépileptiques d'Amérique du Nord, le risque de petit PAG des enfants de femmes recevant du topiramate était de 18 % comparé à 5 % chez les enfants de femmes non épileptiques ne recevant pas de MAE. Les conséquences à long terme de ces observations de petit PAG n'ont pas pu être déterminées.

Des troubles du développement neurologique.

- Les données de deux études observationnelles basées sur le suivi de près de 300 enfants issus des registres de pays nordiques suggèrent un risque de troubles du spectre autistique, déficience intellectuelle ou trouble déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH) 2 à 3 fois plus élevé que celui observé chez les enfants de mères épileptiques non exposées à un médicament antiépileptique. Une troisième étude observationnelle menée aux États-Unis ne suggère pas de sur-risque chez environ 1 000 enfants âgés de 8 ans nés de mères épileptiques exposées au topiramate *in utero*, par rapport aux enfants nés de mères épileptiques non exposées à un antiépileptique.

Indication dans l'épilepsie

- Le topiramate est contre-indiqué pendant la grossesse, sauf en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée (voir rubriques 4.3 et 4.4).

- La femme doit être pleinement informée et comprendre les risques liés à l'utilisation du topiramate pendant la grossesse. Cela inclut la nécessité d'une discussion sur les risques pour la grossesse en cas d'épilepsie non contrôlée.

- Si une femme planifie une grossesse, une alternative thérapeutique appropriée devra être envisagée avant d'arrêter la contraception.

- Si une femme devient enceinte pendant son traitement par topiramate, elle doit prendre contact rapidement avec son médecin spécialiste qui considèrera les alternatives thérapeutiques.

- Si le topiramate est utilisé pendant la grossesse, la patiente doit être adressée à un spécialiste pour une évaluation et des conseils concernant l'exposition au cours de la grossesse. Une surveillance prénatale attentive doit être réalisée.

Indication dans la prévention des migraines

Le topiramate est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Femmes susceptibles de procréer (toutes indications)

Le topiramate est contre-indiqué chez les femmes susceptibles de procréer qui n'utilisent pas de contraception hautement efficace. La seule exception concerne une femme épileptique avec un projet de grossesse mais pour laquelle il n'existe pas d'alternative appropriée et qui a été pleinement informée des risques liés à la prise de topiramate pendant la grossesse (voir rubriques 4.4, 4.5 et 4.6).

Au moins une méthode de contraception hautement efficace (par exemple, un dispositif intra-utérin) ou deux formes complémentaires de contraception, dont une méthode barrière (voir rubriques 4.3, 4.4 et 4.5) devront être utilisées pendant le traitement et pendant au moins 4 semaines après l'arrêt du traitement par EPITOMAX.

Des alternatives thérapeutiques doivent être envisagées chez les femmes susceptibles de procréer.

Un test de grossesse doit être réalisé avant l'instauration du traitement par topiramate chez une femme susceptible de procréer.

L'attestation d'information partagée doit être signée avant l'instauration du traitement puis annuellement par la patiente et le médecin prescripteur.

La patiente doit être pleinement informée et comprendre les risques potentiels liés à l'utilisation du topiramate pendant la grossesse. Cela inclut la nécessité d'une consultation chez un spécialiste si la femme planifie une grossesse et d'un contact rapide avec un spécialiste si elle débute une grossesse ou pense être enceinte pendant son traitement par topiramate.

Chez les femmes épileptiques, les risques pour la grossesse d'une épilepsie incontrôlée doivent également être pris en compte (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Pour les enfants et adolescents de sexe féminin (voir rubrique 4.4).

Allaitement

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une excrétion du topiramate dans le lait. L'excrétion du topiramate dans le lait humain n'a pas été évaluée dans des études contrôlées chez l'Homme. Des observations limitées chez les patients suggèrent une excrétion importante du topiramate dans le lait humain. Les effets observés chez les nouveau-nés / nourrissons allaités de mères traitées incluent diarrhée, somnolence, irritabilité et prise de poids inadéquate. Par conséquent, une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement par le topiramate en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement par le topiramate pour les femmes (voir rubrique 4.4).

Fertilité

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas révélé d'altération de la fertilité par le topiramate (voir rubrique 5.3). Chez l'Homme, l'effet du topiramate sur la fertilité n'a pas été établi.

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

EPITOMAX a une influence mineure ou modérée sur la capacité à conduire et à utiliser des machines. Le topiramate agit au niveau du système nerveux central et peut entraîner somnolence, sensation de vertige ou autres symptômes apparentés. Il peut entraîner des troubles de la vision et/ou une vision trouble. Ces effets indésirables peuvent être potentiellement dangereux chez les patients conduisant des véhicules ou utilisateurs de machines, en particulier avant que ne soit établie la sensibilité individuelle du patient au médicament.

4.8. Effets indésirables

La sécurité d'emploi du topiramate a été évaluée à partir de la base de données cliniques portant sur 4 111 patients (3 182 sous topiramate et 929 sous placebo) ayant participé à 20 essais cliniques en double-aveugle et 2 847 patients qui ont participé à 34 essais en ouvert, respectivement, avec topiramate en association à d'autres antiépileptiques dans les crises tonico-cloniques généralisées, les épilepsies partielles, les crises convulsives associées à un syndrome de Lennox-Gastaut, en monothérapie dans l'épilepsie nouvellement ou récemment diagnostiquée ou dans le traitement prophylactique de la migraine. La majorité des effets indésirables étaient légers à modérés en sévérité. Les effets indésirables identifiés dans les essais cliniques, et au cours de l'expérience post-commercialisation (indiqué par « * ») sont listés par incidence de survenue dans les essais cliniques dans le Tableau 1.

Les fréquences attribuées sont les suivantes :

Très fréquent ? 1/10

Fréquent ? 1/100 à 1/10

Peu fréquent ? 1/1 000 à 1/100

Rare ? 1/10 000 à 1/1 000

Fréquence indéterminée Ne peut être estimée sur la base des données disponibles

Les effets indésirables les plus fréquents (ceux avec une incidence > 5 % ou plus de celle observée avec le placebo dans au moins 1 indication au cours d'essais contrôlés en double-aveugle réalisés avec topiramate) incluent : anorexie, diminution de l'appétit, bradyphrénie, dépression, trouble de l'élocution, insomnie, coordination anormale, trouble de l'attention, sensation de vertige, dysarthrie, dysgueusie, hypoesthésie, léthargie, trouble de la mémoire, nystagmus, paresthésie, somnolence, tremblement, diplopie, vision trouble, diarrhée, nausée, fatigue, irritabilité, et perte de poids.

Tableau 1: Effets indésirables du topiramate

Classe de système organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Infections et infestations	rhinopharyngite*				
Affections hématologiques et du système lymphatique		anémie	leucopénie, thrombopénie, lymphadénopathie, éosinophilie	neutropénie*	
Affection du système immunitaire		hypersensibilité			œdème allergique*
Troubles du métabolisme et de la nutrition		anorexie, appétit diminué	acidose métabolique, hypokaliémie, appétit augmenté, polydipsie	acidose hyperchlorémique, hyperammoniémie*, encéphalopathie hyperammoniémique*	
Affections psychiatriques	dépression	bradyphrénie, insomnie, trouble du langage expressif, anxiété, état confusionnel, désorientation, agressivité, altération de l'humeur, agitation, variations d'humeur, humeur dépressive, colère, troubles du comportement	idées suicidaires, tentative de suicide, hallucination, trouble psychotique, hallucination auditive, hallucination visuelle, apathie, absence de discours spontané, trouble du sommeil, labilité émotionnelle, libido diminuée, impatience, pleurs, dysphémie, humeur euphorique, paranoïa, persévération, attaque de panique, crise de larmes, trouble de la lecture, insomnie d'endormissement, émoussement émotionnel, pensée anormale, perte de la libido, indifférence, insomnie de milieu de nuit, distractibilité, éveil matinal précoce, réaction de panique, élévation de l'humeur	manie, trouble panique, sensation de désespoir*, hypomanie	

Tableau 1: Effets indésirables du topiramate

Classe de système organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Affections du système nerveux	paresthésie, somnolence, sensation vertigineuse	trouble de l'attention, trouble de la mémoire, amnésie, trouble cognitif, trouble mental, altération des capacités psychomotrices, convulsion, troubles de la coordination, tremblement, léthargie, hypoesthésie, nystagmus, dysgueusie, trouble de l'équilibre, dysarthrie, tremblement d'intention, sédation	diminution du niveau de conscience, état de grand mal épileptique, altération du champ visuel, crises convulsives partielles complexes, trouble du langage, hyperactivité psychomotrice, syncope, trouble de la sensibilité, salivation, hypersomnie, aphasie, discours répétitif, hypokinésie, dyskinésie, sensation vertigineuse posturale, mauvaise qualité du sommeil, sensation de brûlure, perte de la sensibilité, parosmie, syndrome cérébelleux, dysesthésie, hypogueusie, stupeur, maladresse, aura, agueusie, dysgraphie, dysphasie, neuropathie périphérique, présyncope, dystonie, fourmillement	apraxie, trouble du rythme circadien du sommeil, hyperesthésie, hyposmie, anosmie, tremblement essentiel, akinésie, absence de réponse aux stimuli	
Affections oculaires		vision trouble, diplopie, trouble de la vision	diminution de l'acuité visuelle, scotome, myopie*, sensation anormale au niveau de l'œil*, sécheresse oculaire, photophobie, blépharospasme, larmoiement augmenté, photopsie, mydriase, presbytie	cécité unilatérale, cécité transitoire, glaucome, trouble de l'accommodation, altération de la vision binoculaire, scotome scintillant, œdème palpébral*, cécité nocturne, amblyopie	glaucome à angle fermé*, maculopathie*, trouble des mouvements oculaires*, œdème conjonctival*, uvéite
Affections de l'oreille et du labyrinthe		vertige, acouphènes, douleur auriculaire	surdité, surdité unilatérale, surdité neurosensorielle, gêne auriculaire, altération de l'audition		
Affections cardiaques			bradycardie, bradycardie sinusale, palpitations		

Tableau 1: Effets indésirables du topiramate

Classe de système organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Affections vasculaires			hypotension orthostatique, hypotension, flush, bouffée vaso-motrice	syndrome de Raynaud	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		dyspnée, épistaxis, congestion nasale, rhinorrhée, toux*	dyspnée d'effort, hypersécrétion sinusienne paranasale, dysphonie		
Affections gastro-intestinales	nausée, Diarrhée	vomissement, constipation, douleur abdominale haute, dyspepsie, douleur abdominale, sécheresse buccale, gêne gastrique, paresthésie orale, gastrite, gêne abdominale	pancréatite, flatulence, reflux gastro-œsophagien, douleur abdominale basse, hypoesthésie orale, saignement gingival, distension abdominale, gêne épigastrique, abdomen sensible, hypersécrétion salivaire, douleur buccale, haleine odorante, glossodynie		
Affections hépatobiliaires				hépatite, Insuffisance hépatique	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		alopécie, rash, prurit	anhidrose, hypoesthésie faciale, urticaire, érythème, prurit généralisé, éruption maculaire, dyschromie cutanée, dermite allergique, gonflement du visage	syndrome de Stevens-Johnson*, érythème polymorphe*, odeur cutanée anormale, œdème périorbitaire*, urticaire localisé	nécrolyse épidermique toxique*
Affections musculo-squelettiques et systémiques		arthralgie, spasmes musculaires, myalgie, contraction musculaire, faiblesse musculaire, douleur musculo-squelettique du thorax	gonflement articulaire*, Raideur musculo-squelettique, douleur du flanc, fatigue musculaire	sensation d'inconfort au niveau des membres*	
Affections du rein et des voies urinaires		néphrolithiase, pollakiurie, dysurie, néphrocalcinose*	calcul urinaire, incontinence urinaire, hématurie, incontinence, miction impérieuse, coliques néphrétiques, douleur rénale	calcul urétéral, acidose tubulaire rénale*	
Affections des organes de reproduction et du sein			trouble de l'érection, dysfonctionnement sexuel		

Tableau 1: Effets indésirables du topiramate

Classe de système organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	fatigue	fièvre, asthénie, irritabilité, trouble de l'équilibre, sensation d'état anormal, malaise	hyperthermie, soif, syndrome de type grippal*, indolence, froideur périphérique, sensation d'ébriété, sensation de nervosité	œdème du visage	
Investigations	diminution du poids	prise de poids*	présence de cristaux dans l'urine, test talon-orteil anormal, diminution du nombre de globules blancs, augmentation des enzymes hépatiques	bicarbonates sériques diminués	
Caractéristiques socio-environnementales			difficulté d'apprentissage		

* identifié comme un effet indésirable dans les cas spontanés rapportés après commercialisation. Sa fréquence était calculée à partir de l'incidence dans les essais cliniques, ou était calculée si l'évènement n'a pas eu lieu dans les essais cliniques.

Malformations congénitales et retard de croissance intra-utérin (voir rubrique 4.4 et rubrique 4.6).

Population pédiatrique

Les effets indésirables plus fréquemment rapportés (? 2 fois) chez l'enfant que chez l'adulte dans les études contrôlées en double aveugle incluent :

- diminution de l'appétit
- augmentation de l'appétit
- acidose hyperchlorémique
- hypokaliémie
- comportement anormal
- agression
- apathie
- insomnie d'endormissement
- idées suicidaires
- troubles de l'attention
- léthargie

- trouble du rythme circadien du sommeil
- sommeil de mauvaise qualité
- larmoiement augmenté
- bradycardie sinusale
- sensation anormale
- troubles de la marche.

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

- éosinophilie
- hyperactivité psychomotrice
- vertige
- vomissement
- hyperthermie
- pyrexie
- difficultés d'apprentissage.

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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Signes et symptômes

Des surdosages ont été rapportés avec le topiramate. Les signes et symptômes incluent : convulsions, somnolence, troubles de l'élocution, vision trouble, diplopie, trouble de l'idéation, léthargie, troubles de la coordination, stupeur, hypotension, douleur abdominale, agitation, sensation de vertige et dépression. Dans la majorité des cas, les conséquences cliniques n'ont pas été graves, toutefois des décès ont été rapportés au cours de surdosages impliquant plusieurs médicaments dont le topiramate.

Un surdosage en topiramate peut entraîner une acidose métabolique grave (voir rubrique 4.4).

Traitement

Dans le cas d'un surdosage, le topiramate doit être arrêté et un traitement symptomatique doit être donné jusqu'à ce que la toxicité clinique ait diminué ou soit résolue. Le patient doit être adéquatement hydraté. L'hémodialyse s'est montrée efficace pour éliminer le topiramate de l'organisme. D'autres mesures peuvent aussi être prises à l'initiative du médecin.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiépileptiques, autres antiépileptiques, code ATC : N03AX11.

Mécanisme d'action

Le topiramate est classé comme monosaccharide sulfamate-substitué. Le mécanisme précis par lequel le topiramate exerce son effet anticonvulsivant et son effet prophylactique sur la migraine n'est pas connu. Les études électrophysiologiques et biochimiques sur cultures de neurones ont identifié trois propriétés susceptibles de contribuer à l'efficacité antiépileptique du topiramate.

Les potentiels d'action générés de façon répétitive lors de la dépolarisation soutenue des neurones étaient bloqués par le topiramate de façon temps-dépendante, suggérant un blocage état-dépendant des canaux sodiques.

Le topiramate augmentait la fréquence à laquelle l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) activait les récepteurs $GABA_A$, et augmentait la capacité du GABA à induire l'influx d'ions chlorure dans les neurones, suggérant que le topiramate potentialise l'activité de ce neurotransmetteur inhibiteur.

Cet effet n'est pas bloqué par le flumazénil, un antagoniste des benzodiazépines, de même le topiramate n'augmente pas la durée d'ouverture du canal, différentiant le topiramate des barbituriques qui ont un effet modulateur sur les récepteurs $GABA_A$.

Le profil antiépileptique du topiramate étant sensiblement différent de celui des benzodiazépines, il pourrait avoir un effet modulateur sur un sous-type de récepteur $GABA_A$ insensible aux benzodiazépines. Le topiramate antagonise la capacité du kainate à activer le kainate/AMPA (acide ?-amino-3-hydroxy-5-méthylisoxazole-4-propionique) sous-type du récepteur excitateur de l'amino acide (glutamate), mais n'a pas d'effet apparent sur le N-méthyl-D-aspartate (NMDA) au niveau du sous-type du récepteur NMDA. Ces effets du topiramate étaient concentration-dépendants dans la gamme de 1 µM à 200 µM, avec une activité minimum observée entre 1 µM et 10 µM.

De plus, le topiramate inhibe certaines isoenzymes de l'anhydrase carbonique. Cet effet pharmacologique est beaucoup plus faible que celui de l'acétazolamide, inhibiteur connu de l'anhydrase carbonique, et ne semble pas être un élément important de l'activité antiépileptique du topiramate.

Au cours des études précliniques, le topiramate a montré une activité anticonvulsivante dans les tests de convulsion maximale par électrochoc (MES) chez le rat et la souris et est efficace sur les modèles murins d'épilepsie, qui incluent les convulsions toniques et les absences chez le rat spontanément épileptique (SER) et les convulsions tonico-cloniques induites chez le rat par stimulation de l'amygdale ou par ischémie globale. Le topiramate est seulement faiblement efficace sur le blocage des convulsions cloniques induites par l'antagoniste du récepteur GABAA, le pentylènetétrazole.

Les études chez des souris recevant de façon concomitante du topiramate et de la carbamazépine ou du phénobarbital ont montré une activité anticonvulsivante synergique, alors que l'association avec la phénytoïne a montré un effet anticonvulsivant additif. Dans des essais bien contrôlés, en association, aucune corrélation n'a été mise en évidence entre les

concentrations plasmatiques minimales et son efficacité clinique. Aucun problème de tolérance n'a été observé chez l'homme.

Crises d'absence

Deux petites études à bras unique ont été menées chez l'enfant âgé de 4 à 11 ans (CAPSS-326 et TOPAMAT-ABS-001). Une étude incluait 5 enfants et l'autre incluait 12 enfants avant qu'elle ne soit arrêtée prématurément en raison de l'absence de réponse thérapeutique. Les doses utilisées dans ces études allaient jusqu'à environ 12 mg/kg dans l'étude TOPAMAT-ABS-001 et à un maximum de la plus petite des doses maximales de 9 mg/kg/jour ou 400 mg/jour dans l'étude CAPSS-326. Ces études ne fournissent pas d'évidence suffisante pour tirer des conclusions relatives à l'efficacité ou la sécurité dans la population pédiatrique.

Traitement en monothérapie chez des patients âgés de 6 à 15 ans présentant une épilepsie nouvelle ou récente

Une étude en ouvert d'un an a été menée chez des patients pédiatriques âgés de 6 à 15 ans, dont 63 sujets présentant une épilepsie récente ou nouvelle, afin d'évaluer les effets du topiramate (28 sujets) par rapport au lévétiracétam sur la croissance, le développement et la minéralisation osseuse. Une croissance continue a été observée dans les deux groupes de traitement, mais le groupe topiramate a montré des réductions statistiquement significatives de la variation annuelle moyenne du poids corporel initial et de la densité minérale osseuse initiale par rapport au groupe lévétiracétam. Une tendance similaire a également été observée pour la taille et la vitesse de croissance, mais elle n'était pas statistiquement significative. Les changements liés à la croissance n'étaient pas cliniquement significatifs et ne limitaient pas le traitement. D'autres facteurs de confusion ne peuvent être exclus.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Les formulations comprimés pelliculés et gélules sont bioéquivalentes.

Le profil pharmacocinétique du topiramate comparativement à d'autres MAE montre une demi-vie plasmatique longue, une cinétique linéaire, une clairance essentiellement rénale, une absence de liaison significative aux protéines plasmatiques, et une absence de métabolites ayant une activité cliniquement significative.

Le topiramate n'est pas un inducteur enzymatique puissant, il peut être administré indépendamment des repas, et un contrôle des concentrations plasmatiques n'est pas nécessaire.

Dans les essais cliniques, il n'a pas été observé de lien constant entre les concentrations plasmatiques et l'efficacité ou les effets indésirables.

Absorption

Le topiramate est rapidement et bien absorbé. Après administration orale de 100 mg de topiramate chez des volontaires sains, une concentration plasmatique moyenne au pic (C_{max}) de 1,5 µg/mL a été atteinte en 2 à 3 heures (t_{max}).

Sur la base de la mesure de la radioactivité retrouvée dans l'urine, le taux moyen d'absorption d'une dose orale de 100 ml de ^{14}C-topiramate était d'au moins 81 %. La nourriture n'a pas d'effet cliniquement significatif sur la biodisponibilité du topiramate.

Distribution

En général, 13 à 17 % du topiramate est lié aux protéines plasmatiques. Un site possédant une faible capacité de liaison pour le topiramate dans/sur les érythrocytes, saturable pour des concentrations plasmatiques supérieures à 4 µg/ml a été observé. Le volume de distribution est

inversement proportionnel à la dose. Le volume de distribution moyen était de 0,80 à 0,55 L/kg après une dose unique dans la gamme 100 à 1200 mg. Un effet du sexe sur le volume de distribution a été détecté, avec des valeurs chez la femme d'environ 50 % de celles chez l'homme. Ceci est attribué à un pourcentage plus important de graisses chez les patientes et n'a pas de conséquences cliniques.

Biotransformation

Le topiramate n'est pas fortement métabolisé (~20 %) chez les volontaires sains. Il est métabolisé jusqu'à 50 % chez les patients recevant un traitement antiépileptique concomitant par des inducteurs enzymatiques. Six métabolites, formés par hydroxylation, hydrolyse et glucuronidation, ont été isolés, caractérisés et identifiés à partir du plasma, des urines et des fèces chez l'homme. Chaque métabolite représente moins de 3 % de la radioactivité totale excrétée après administration de ^{14}C-topiramate. Deux métabolites, qui conservent une grande partie de la structure du topiramate, ont été testés et n'ont montré que peu ou pas d'activité anticonvulsivante.

Elimination

Chez l'homme, la principale voie d'élimination du topiramate inchangé et de ses métabolites est rénale (au minimum 81 % de la dose administrée). Environ 66 % de la dose de ^{14}C-topiramate était excrétée sous forme inchangée dans les urines en 4 jours. Après administration deux fois par jour de 50 mg à 100 mg de topiramate la clairance rénale moyenne était d'environ 18 ml/min et 17 ml/min, respectivement. Il a été observé une réabsorption tubulaire rénale du topiramate. Ceci est documenté par des études chez le rat au cours desquelles le topiramate a été co-administré avec du probénécide, et au cours desquelles une augmentation significative de la clairance rénale du topiramate a été observée. Globalement, la clairance plasmatique est d'environ 20 à 30 ml/min chez l'homme après administration orale.

Linéarité/non-linéarité

Le topiramate présente une faible variabilité interindividuelle des concentrations plasmatiques et, en conséquence, possède une pharmacocinétique prédictible. Les paramètres pharmacocinétiques du topiramate sont linéaires avec une clairance plasmatique demeurant constante et l'aire sous la courbe augmentant de façon proportionnelle à la dose dans la gamme de doses 100 à 400 mg administrées en dose unique chez les volontaires sains. Les patients présentant une fonction rénale normale peuvent atteindre les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre en 4 à 8 jours. La C_{max} moyenne après administrations répétées, deux fois par jour de doses de 100 mg chez les volontaires sains était de 6,76 µg/ml. Après administration de doses répétées de 50 mg et 100 mg de topiramate deux fois par jour, la demi-vie d'élimination moyenne était d'environ 21 heures.

Utilisation avec d'autres médicaments antiépileptiques

L'administration concomitante de doses répétées de topiramate, 100 à 400 mg deux fois par jour, avec de la phénytoïne ou de la carbamazépine montre une augmentation dose proportionnelle des concentrations plasmatiques de topiramate.

Insuffisance rénale

Les clairances plasmatique et rénale du topiramate sont diminuées chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée et sévère (Cl_{cr} ? 70 ml/min). En conséquence, des concentrations plasmatiques plus élevées à l'état d'équilibre sont attendues pour une même dose chez un patient insuffisant rénal comparé à un patient avec fonction rénale normale. De plus, les patients présentant une insuffisance rénale nécessiteront un délai plus long, à chaque dose, pour atteindre l'état d'équilibre. Chez les patients présentant une insuffisance rénale

modérée et sévère, la moitié de la dose normale d'initiation et d'entretien est recommandée.

Le topiramate est éliminé de façon efficace du plasma par hémodialyse. Une période prolongée d'hémodialyse peut provoquer une diminution des concentrations de topiramate en dessous des niveaux requis pour maintenir l'effet antiépileptique. Afin d'éviter des diminutions rapides de concentration plasmatique de topiramate pendant l'hémodialyse, une dose supplémentaire de topiramate peut être nécessaire. L'ajustement doit prendre en compte 1) la durée de la dialyse, 2) la clairance du système de dialyse utilisé et 3) la clairance rénale effective du topiramate chez le patient dialysé.

Insuffisance hépatique

La clairance plasmatique du topiramate a diminué de 26 % en moyenne chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère. Le topiramate doit donc être administré avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Sujets âgés

La clairance plasmatique du topiramate n'est pas modifiée chez le sujet âgé en l'absence d'insuffisance rénale.

Population pédiatrique (pharmacocinétique, jusqu'à 12 ans)

La pharmacocinétique du topiramate, chez l'enfant, comme chez l'adulte recevant un traitement en association, est linéaire, la clairance est indépendante de la dose et les concentrations à l'état d'équilibre augmentent proportionnellement à la dose. Les enfants, toutefois, ont une clairance plus élevée et une demi-vie d'élimination plus courte. En conséquence, les concentrations plasmatiques de topiramate pour une même dose en mg/kg peuvent être plus faibles comparé à l'adulte. Chez les adultes, les MAE inducteurs enzymatiques diminuent les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre.

5.3. Données de sécurité préclinique

Dans les études de fertilité chez l'animal, malgré une toxicité maternelle et paternelle à la dose de 8 mg/kg/jour, aucun effet n'a été observé chez les rats mâles ou femelles à des doses allant jusqu'à 100 mg/kg/jour.

Dans les études précliniques, le topiramate a montré un effet tératogène chez les espèces étudiées (souris, rat et lapin). Chez la souris, le poids fœtal et l'ossification squelettique ont diminué à la dose de 500 mg/kg/jour en lien avec une toxicité maternelle. Globalement, le nombre de malformations fœtales chez la souris a augmenté pour tous les groupes de traitement (20, 100 et 500 mg/kg/jour).

Chez le rat, une toxicité embryo-fœtale et maternelle liée à la dose (diminution du poids fœtal et/ou de l'ossification squelettique) ont été observées à partir de la dose de 20 mg/kg/jour avec des effets tératogènes (défauts des doigts et des membres) à la dose de 400 mg/kg/jour et au-delà. Chez le lapin, une toxicité maternelle liée à la dose a été observée à partir de la dose de 10 mg/kg/jour avec une toxicité embryo-fœtale (mortalité augmentée) à partir de la dose de 35 mg/kg/jour et des effets tératogènes (malformations des vertèbres et des côtes) à la dose de 120 mg/kg/jour.

Les effets tératogènes observés chez le rat et le lapin ont été similaires à ceux observés avec les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, laquelle n'a pas été associée à des malformations chez l'homme. Les effets sur la croissance se sont aussi traduits par une diminution du poids à la naissance et au cours de l'allaitement des nouveau-nés de rats femelles traitées par 20 ou 100 mg/kg/jour pendant la gestation et l'allaitement. Chez le rat, le topiramate traverse la barrière placentaire.

Chez le jeune rat, l'administration de doses journalières orales de topiramate allant jusqu'à des doses de 300 mg/kg/jour pendant la période du développement correspondant à la petite enfance, l'enfance et l'adolescence ont entraîné une toxicité similaire à celle observée chez

l'animal adulte (diminution de la consommation de nourriture avec diminution de la prise de poids, hypertrophie hépatocellulaire centrolobulaire). Il n'y a pas eu d'effet significatif sur la croissance des os longs (tibia) ni sur la densité minérale des os (fémur), le développement pré-sevrage et reproductif, le développement neurologique (incluant des évaluations de la mémoire et de l'apprentissage), l'accouplement et la fertilité ou les paramètres de l'hystérotomie.

Le topiramate n'a pas montré de potentiel génotoxique au cours d'une batterie d'essais de mutagénicité *in vitro* et *in vivo.*

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau du comprimé : Lactose monohydraté, amidon de maïs prégélatinisé, cellulose microcristalline, carboxyméthylamidon sodique (type A), stéarate de magnésium.

Pelliculage du comprimé : Opadry® jaune (hypromellose, macrogol, polysorbate 80 et colorants : dioxyde de titane (E171) et oxyde de fer jaune (E172)) et cire de Carnauba.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Plaquettes : conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

Flacons : conserver dans l'emballage d'origine et conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en plastique (PEHD) opaque avec fermeture scellée contenant 20, 28, 30, 50, 56, 60 ou 100 comprimés. Conditionnement multiple de 200 (2 boîtes de 100) comprimés.

Chaque flacon contient un dessicant ne devant pas être avalé.

Plaquettes (Aluminium/Aluminium), boîte de 10, 20, 28 , 30, 50, 56, 60 ou 100 comprimés. Conditionnement multiple de 200 (2 boîtes de 100) comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

JANSSEN-CILAG

167 QUAI DE LA BATAILLE DE STALINGRAD

92130 ISSY LES MOULINEAUX

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 341 224 6 0 : 28 comprimés en flacon (PEHD)
- 34009 341 146 5 6 : 30 comprimés en flacon (PEHD)
- 34009 341 225 2 1 : 56 comprimés en flacon (PEHD)
- 34009 341 147 1 7 : 60 comprimés en flacon (PEHD)
- 34009 356 341 3 9 : 28 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium)
- 34009 356 343 6 8 : 60 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium)

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Enfants et adolescents de sexe féminin, femmes susceptibles de procréer et femmes enceintes : Prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en neurologie, en pédiatrie ou aux médecins compétents « douleur ». Renouvellement non restreint.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement : la prescription initiale annuelle nécessite la signature par le médecin et la patiente de l'attestation d'information partagée. La délivrance nécessite la présentation de l'attestation annuelle co-signée.