RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

▼ 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

Topamax 25 mg comprimés pelliculés
Topamax 50 mg comprimés pelliculés
Topamax 100 mg comprimés pelliculés
Topamax 200 mg comprimés pelliculés

Topamax 15 mg gélules
Topamax 25 mg gélules
Topamax 50 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un comprimé pelliculé de Topamax 25 mg contient 25 mg de topiramate.
Un comprimé pelliculé de Topamax 50 mg contient 50 mg de topiramate.
Un comprimé pelliculé de Topamax 100 mg contient 100 mg de topiramate.
Un comprimé pelliculé de Topamax 200 mg contient 200 mg de topiramate.

Une gélule de Topamax 15 mg contient 15 mg de topiramate.
Une gélule de Topamax 25 mg contient 25 mg de topiramate.
Une gélule de Topamax 50 mg contient 50 mg de topiramate.

Excipients à effet notoire :
Les comprimés contiennent également du lactose monohydraté.
Les gélules incluent également des granules de sucre qui contiennent pas moins de 62,5% et pas plus de 91,5% de saccharose.

Un comprimé de 25 mg contient 30,85 mg de lactose monohydraté
Un comprimé de 50 mg contient 61,70 mg de lactose monohydraté.
Un comprimé de 100 mg contient 123,40 mg de lactose monohydraté.
Un comprimé de 200 mg contient 43,50 mg de lactose monohydraté.

Une gélule de 15 mg contient entre 28,1 et 41,2 mg de saccharose
Une gélule de 25 mg contient entre 46,8 et 68,6 mg de saccharose.
Une gélule de 50 mg contient entre 93,7 et 137,2 mg de saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

25 mg : comprimés ronds blancs, de 6 mm de diamètre, portant l'inscription « TOP » sur une face et le chiffre « 25 » sur l'autre face.
50 mg : comprimés ronds jaune pâle, de 7 mm de diamètre, portant l'inscription « TOP » sur une face et le chiffre « 50 » sur l'autre face.
100 mg : comprimés ronds jaunes, de 9 mm de diamètre, portant l'inscription « TOP » sur une face et le chiffre « 100 » sur l'autre face.

200 mg : comprimés ronds rose saumon, de 10 mm de diamètre, portant l'inscription « TOP » sur une face et le chiffre « 200 » sur l'autre face.

Gélule

15 mg : Petites granules blanches à blanc cassé contenus dans des gélules de gélatine de taille 2 avec une partie inférieure opaque blanche portant l'inscription « 15 mg » et une partie supérieure transparente portant l'inscription « TOP ».
25 mg : Petites granules blanches à blanc cassé contenus dans des gélules de gélatine de taille 1 avec une partie inférieure opaque blanche portant l'inscription « 25 mg » et une partie supérieure transparente portant l'inscription « TOP ».
50 mg : Petites granules blanches à blanc cassé contenus dans des gélules de gélatine de taille 0 avec une partie inférieure opaque blanche portant l'inscription « 50 mg » et une partie supérieure transparente portant l'inscription « TOP ».

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 et dans les crises tonico-cloniques primaires 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 primaires 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

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 de topiramate pour optimiser le traitement par Topamax 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 Topamax peut nécessiter l'adaptation posologique de Topamax.

Chez les patients avec ou sans antécédent de convulsion ou d'épilepsie, les médicaments antiépileptiques 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 anti-épileptiques 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 anti-épileptiques associés, une diminution progressive des anti-épileptiques 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 de Topamax (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).

<u>Traitement de l'épilepsie en association à d'autres anti-épileptiques (épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire, crises tonico-cloniques primaires généralisées, ou crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut)</u>
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 anti-épileptiques, 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 de Topamax (topiramate) en association avec d'autres anti-épileptiques est d'environ 5 à 9 mg/kg/jour en deux prises. Le traitement doit débuter à 25 mg (ou moins, sur base de 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 favorable chez certains patients, néanmoins, la prudence est recommandée du fait d'une augmentation de l'incidence des effets secondaires.

Population pédiatrique

Topamax (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 Topamax.

Insuffisance rénale

Chez les patients insuffisants rénaux ($Cl_{Créat} \leq 70$ ml/min) le topiramate doit être administré avec précaution 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 moitité 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 de Topamax équivalente à environ la moitié de la dose quotidienne doit être administrée les jours d'hémodialyse. La dose supplémentaire doit être administrée en 2 fois, 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 précaution puisque la clairance du topiramate est diminuée.

Sujets âgés

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

Enfants de sexe féminin et femmes en âge 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 de sexe féminin et les femmes en âge de procréer. La nécessité du traitement par topiramate chez ces populations doit être réévaluée au moins une fois par an (voir rubriques 4.3, 4.4 et 4.6).

Mode d'administration

Topamax 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.

Les gélules de Topamax peuvent être avalées entières ou peuvent être administrées après ouverture précautionneuse de la gélule et répartition de la totalité du contenu sur une petite quantité (cuillère à thé) de nourriture semi-solide. Le mélange médicament/nourriture doit être immédiatement avalé et ne doit pas être mâché. Il ne doit pas être conservé pour un usage ultérieur.

Topamax 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 en âge de procréer qui n'utilisent pas de méthode 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 en âge de procréer n'utilisant pas de méthode 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 antiépileptiques, 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 de concentrations plasmatiques des antiépileptiques 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'effort physique ou l'exposition à des températures élevées peut diminuer le risque d'effets indésirables liés à la chaleur (voir rubrique 4.8).

<u>Programme de prévention de la grossesse</u>
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 en âge de procréer
Un test de grossesse doit être réalisé avant l'instauration du traitement par topiramate chez une femme en âge 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 de sexe féminin
Les prescripteurs doivent s'assurer que les parents / tuteurs des enfants 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 méthode de 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.

Des documents d'information concernant ces mesures sont à la disposition des professionnels de santé et des patientes (ou de leurs parents / tuteurs). Le guide patient doit être remis à toutes les femmes en âge de procréer traitée par topiramate et aux parents / tuteurs des enfants de sexe féminin. Une carte patient est fournie avec l'emballage de Topamax.

Oligohidrose
Une oligohidrose (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 suicidaire ont été rapportés chez des patients traités par des antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse des données d'essais randomisés contrôlés versus placebo réalisés avec des anti-épileptiques a montré un risque légèrement augmenté des 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 de Topamax 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 ($CL_{CR} \leq 70$ 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 myopie aiguë et glaucome secondaire à angle fermé
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. Les observations ophtalmologiques peuvent inclure tout ou partie des éléments suivants : une myopie, une mydriase, un rétrécissement de la chambre antérieure, une hyperémie (rougeur) oculaire, un décollement choroïdien, 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 à n'importe quel moment durant le traitement par topiramate, 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 formation de néphrolithiase et de néphrocalcinose, et peut potentiellement entrainer une ostéopénie (voir ci-dessus – Néphrolithiase).

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

En tenant compte des affections sous-jacentes, 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 indicatifs de l'acidose métabolique (par exemple, respiration profonde de Kussmaul, dyspnée, anorexie, nausées, vomissements, fatigue excessive, tachycardie ou arythmie), 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.

Détérioration de la fonction cognitive
La détérioration cognitive dans l'épilepsie est multifactorielle et peut être due à une étiologie sous-jacente, à l'épilepsie ou au traitement anti-épileptique. Il a été rapporté dans la littérature des cas de détérioration de la fonction cognitive chez l'adulte traité par topiramate qui ont nécessité une réduction de la posologie ou un arrêt du traitement. Cependant, les études concernant les résultats cognitifs chez l'enfant traité par topiramate sont insuffisantes et son effet dans ce domaine doit encore être élucidé.

Hyperammonémie et encéphalopathie
Une hyperammonémie avec ou sans encéphalopathie a été rapportée au cours du traitement par topiramate (voir rubrique 4.8). Le risque d'hyperammonémie avec le topiramate semble être lié à la dose. Une hyperammonémie 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 peut être envisagé chez le patient présentant une perte de poids au cours du traitement par le topiramate.

Intolérance au lactose
Les comprimés de Topamax contiennent du lactose. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou une malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Intolérance au saccharose
Les gélules de Topamax contiennent du saccharose. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose, une malabsorption du glucose et du galactose ou une insuffisance en saccharose-isomaltase ne doivent pas prendre ce médicament.

Sodium
Chaque comprimé de Topamax 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 de Topamax sur d'autres médicaments antiépileptiques
L'adjonction de Topamax à d'autres médicaments antiépileptiques (phénytoïne, carbamazépine, acide valproïque, phénobarbital, primidone) n'a pas d'effet sur leurs concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre ; exceptionnellement, chez certains patients l'adjonction de Topamax à la phénytoïne peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de phénytoïne. Cela est probablement dû à l'inhibition d'une isoforme polymorphe spécifique de l'enzyme CYP2C19. Par conséquent, chez tout

patient traité par la phénytoïne et 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/j. De plus, il n'a pas été observé de modification des concentrations plasmatiques de topiramate à l'état équilibre 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, moclobemide, proguanil, oméprazole)

Effets d'autres médicaments antiépileptiques sur Topamax
La phénytoïne et la carbamazépine diminuent les concentrations plasmatiques de topiramate. L'adjonction ou le retrait de la phénytoïne ou de la carbamazépine à un traitement par Topamax 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 de Topamax et, par conséquent, ne requiert pas d'adaptation posologique de la dose de Topamax. Les résultats de ces interactions sont résumés ci-dessous :

AE coadministrés	**Concentration de l'AE**	**Concentration de Topamax**
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
AE = 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 de Topamax. La signification clinique de cette observation n'a pas été établie. Lorsque Topamax 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 de Topamax 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 Topamax 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 un contraceptif oral combiné contenant 1 mg de noréthisterone (NET) et 35 µg d'éthinylestradiol (EE), Topamax 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) à l'un ou l'autre composant du contraceptif oral. Dans une autre étude, l'exposition à l'EE était statistiquement diminuée de manière significative aux doses de 200, 400, et 800 mg/jour (de 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, Topamax (50-200 mg/jour chez les volontaires saines et 200-800 mg/jour chez les patientes présentant une épilepsie) n'a pas modifié significativement 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 modification dose-dépendante 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 Topamax. 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) à 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 de la rispéridone ou au topiramate. Lorsque le topiramate a été ajouté à un traitement préexistant par la 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'interactions 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'$ASC_{0\text{-}12h}$ 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 s'avère réduite lorsque le topiramate est administré avec la 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 de Topamax chez des patients traités par la metformine, une attention particulière doit être apportée à la surveillance en routine des patients 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 observation 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 ces observations est inconnue. Lorsque Topamax est ajouté à un traitement par la pioglitazone ou lorsque la pioglitazone est ajoutée à un traitement par Topamax, une attention particulière doit être apportée à la surveillance en routine des patients 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/j) seul et associé au topiramate (150 mg/j). Une diminution de 25% de l'AUC_{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*-hydroxyglibencamide (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 en routine des patients afin d'assurer un contrôle adéquat du diabète.

<u>Autres formes d'interactions</u>
Agents prédisposant à la néphrolithiase
Topamax, lorsqu'il est utilisé de façon concomitante avec d'autres agents prédisposant à la néphrolithiase, peut augmenter le risque de survenue de néphrolithiase. Au cours du traitement par Topamax, 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 hyperammonimie 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. Cet effet indésirable n'est pas dû à une interaction pharmacocinétique (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Une hypothermie, définie comme une baisse involontaire de la température corporelle inférieure à 35°C, a été rapportée lors de l'utilisation concomitante de topiramate et d'acide valproïque (VPA), conjointement ou non à une hyperammonimie. 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 temps de prothrombine/INR (International Normalized Ratio) a été observée chez des patients traités par topiramate en association avec la warfarine. Par conséquent, le rapport INR doit être attentivement surveillé chez les patients traités de façon concomitance par topiramate et par la 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 du médicament figurant dans la première colonne modifie la concentration du topiramate.

Résumé des résultats des études 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
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 12h)	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 12h 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 12h)[b]	↔

[a] = les valeurs en % représentent les variations dans la C_{max} ou l'ASC moyenne du traitement par rapport à la 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] = ASC de la flunarizine 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 en âge 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.

Risques liés 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 peut 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 supérieur (4,3 %) à celui d'un groupe de référence ne prenant pas de MAE (1,4 %). Les données issues d'une étude d'observation 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 10e 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 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 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 tombe 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 en âge de procréer (toutes indications)
Le topiramate est contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de méthode 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 Topamax.

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

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

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 de sexe féminin (voir rubrique 4.4).

<u>Allaitement</u>
Les études animales ont montré que le topiramate est excrété dans le lait. L'excretion du topiramate dans le lait maternel n'a pas été évalué dans des études contrôlées chez l'Homme. Des observations limitées chez des 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 avec topiramate en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et le 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

Topamax a une influence mineure à modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules 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 d'une base de données cliniques portant sur 4111 patients (3 182 sous topiramate et 929 sous placebo) ayant participé à 20 essais cliniques en double-aveugle et sur 2 847 patients qui ont participé à 34 essais en ouvert, respectivement, avec le topiramate en association à d'autres antiépileptiques dans les crises tonico-cloniques primaires 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 I. 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% et plus de celle observée avec le placebo dans au moins 1 indication au cours d'essais contrôlés en double-aveugle réalisés avec le topiramate) incluent : anorexie, diminution de l'appétit, bradyphrénie, dépression, trouble de l'élocution, insomnie, coordination anormale, trouble de l'attention, sensation de vertige, dysarthrie, dysgeusie, 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 and infestations	rhinopharyn-gite*				
Affections hématologiques et du système lymphatique		anémie	leucopénie, thrombocytopénie, lymphadénopathie, éosinophilie	neutropénie*	
Affection du système immunitaire		hypersensibilité			œdème allergique*

Tableau 1 : Effets indésirables du topiramate					
Classe de système organe	**Très fréquent**	**Fréquent**	**Peu fréquent**	**Rare**	**Fréquence indéterminée**
Troubles du métabolisme et de la nutrition		anorexie, appétit diminué	acidose métabolique, hypokaliémie, appétit augmenté, polydipsie	acidose hyperchlorémi-que, hyperammonémie *, encéphalopathie hyperammo-niémique*	
Affections psychiatriques	dépression	bradyphrénie, insomnie, trouble de l'élocution, 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, nervosité, pleurs, dysphémie, humeur euphorique, paranoïa, persévération, attaque de panique, crise de larmes, trouble de la lecture, difficulté d'endormissement, émoussement émotionnel, pensée anormale, absence de libido, indifférence, insomnie moyenne, distractibilité, éveil matinal précoce, réaction de panique, élévation de l'humeur	manie, trouble panique, sensation de désespoir*, hypomanie	
Affections du système nerveux	paresthésie, somnolence vertige	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,	diminution du niveau de conscience, état de grand mal épileptique, altération du champ visuel, crises convulsives partielles complexes, trouble de l'élocution, hyperactivité psychomotrice, syncope, trouble de la sensibilité, salivation,	apraxie, troubles du sommeil à cause de trouble du rythme circadien, hyperesthésie, hyposmie, anosmie, tremblement essentiel, akinésie, absence de réponse aux stimuli	

Tableau 1 : Effets indésirables du topiramate					
Classe de système organe	**Très fréquent**	**Fréquent**	**Peu fréquent**	**Rare**	**Fréquence indéterminée**
		nystagmus, dysgueusie, trouble de l'équilibre, dysarthrie, tremblement d'intention, sédation	hypersomnie, aphasie, discours répétitif, hypokinésie, dyskinésie, vertige postural, 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		
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, 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		
Affections vasculaires			hypotension orthostatique, hypotension, flush, bouffée vaso-motrice	syndrome de Raynaud	

Tableau 1 : Effets indésirables du topiramate					
Classe de système organe	**Très fréquent**	**Fréquent**	**Peu fréquent**	**Rare**	**Fréquence indéterminée**
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, sensibilité abdominale, hypersécrétion salivaire, douleur buccale, haleine odorante, glossodynie		
Affections hépato-biliaires				hépatite, défaillance hépatique	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		alopécie, rash, prurit	anhydrose, hypoesthésie faciale, urticaire, érythème, prurit généralisé, éruption maculaire, décoloration 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 thoracique musculo-squelettique	gonflement articulaire*, raideur musculo-squelettique, douleur du flanc, fatigue musculaire	sensation d'inconfort au niveau des membres*	

Tableau 1 : Effets indésirables du topiramate					
Classe de système organe	**Très fréquent**	**Fréquent**	**Peu fréquent**	**Rare**	**Fréquence indéterminée**
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		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	fatigue	fièvre, asthénie, irritabilité, trouble de l'équilibre, sensation anormale, malaise	hyperthermie, soif, syndrome de type grippal*, asthénie, 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'événement 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).

<u>Population pédiatrique</u>
Dans les essais cliniques contrôlés en double-aveugle, les effets indésirables plus fréquemment rapportés (≥ 2 fois) chez les enfants par rapport aux adultes incluent :

- diminution de l'appétit
- augmentation de l'appétit
- acidose hyperchlorémique
- hypokaliémie
- comportement anormal
- agression
- apathie
- insomnie initiale
- idéation suicidaire
- troubles de l'attention
- léthargie
- troubles du rythme circadien du sommeil

- sommeil de mauvaise qualité
- larmoiement accru
- bradycardie sinusale
- sensation anormale
- trouble de la marche

Les effets indésirables rapportés chez l'enfant et non rapportés chez l'adulte au cours des essais cliniques contrôlés en double-aveugle incluent :
- éosinophilie
- hyperactivité psychomotrice
- vertige
- vomissements
- hyperthermie
- fièvre
- difficulté 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 :
Belgique
Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé - Division Vigilance
Boîte Postale 97
B-1000 Bruxelles Madou
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail : adr@afmps.be
Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

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.

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, différenciant 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 kaïnate à activer le sous-type kaïnate/AMPA (acide α-amino-3-hydroxy-5-méthylisoxazole-4-propionique) 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 d'études chez l'animal, 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 $GABA_A$, 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 synergistique, 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 à la vallée du topiramate et son efficacité clinique. Aucune évidence de tolérance n'a été démontrée chez l'homme.

Crises d'absence

Deux petites études à bras unique ont été menées chez des enfants âgés 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 un maximum de la plus petite des doses de 9 mg/kg/jour ou 400 mg/jour dans l'étude CAPSS-326. Ces études ne fournissent pas d'évidence suffisante pour tirer une conclusion relative 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 ouverte d'un an a été menée chez des patients pédiatriques âgés de 6 à 15 ans, chez 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 confondants 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 médicaments antiépileptiques 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 évènements 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 mg 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 a été observé dans/sur les érythrocytes, saturable à des concentrations plasmatiques supérieures à 4 µg/ml. Le volume de distribution est inversement proportionnel à la dose. Le volume de distribution moyen apparent 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 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 du métabolisme des médicaments connus. 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 la plus 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 et 100 mg de topiramate la clairance rénale moyenne était d'environ 18 ml/min et 17 ml/min, respectivement. Il a été observé une ré-absorption 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 de concentration plasmatique augmentant de façon proportionnelle à la dose dans la gamme de doses de 100 à 400 mg administrées en dose orale 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 orales 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 plasmatique moyenne était d'environ 21 heures.

Utilisation avec d'autres médicaments antiépileptiques
L'administration concomitante de doses répetées de topiramate, 100 à 400 mg deux fois par jour, avec de la phénytoïne ou de la carbamazépine montre une augmentation proportionnelle à la dose 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 ($CL_{cr} \leq 70$ 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 necessiteront un délais plus long, à chaque dose, pour atteindre l'état d'équilibre. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée et sévère, la moitité 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 chute des concentrations de topiramate en–dessous du niveau requis pour maintenir un effet antiépileptique. Afin d'éviter des chutes rapides de concentration plasmatique de topiramate pendant l'hémodialyse, une dose supplémentaire de topirmate peut être necessaire. L'ajustement doit prendre en compte 1) la durée de la période de dialyse, 2) la vitesse de 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 plasmatiques 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. Tout comme chez l'adulte, les antiépileptiques inducteurs enzymatiques hépatiques diminuent les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre.

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans les études de fertilité non cliniques, aucun effet n'a été observé sur la fertilité de rats mâles ou femelles à des doses allant jusqu'à 100 mg/kg/jour, et ce malgré le fait qu'une toxicité maternelle et paternelle survenait déjà à la dose de 8 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 association 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) a été observée 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, lesquels n'ont pas été associés 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/j 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 a 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

<u>Comprimés pelliculés</u>
Noyau du comprimé :
Lactose monohydraté
Amidon de maïs prégélatinisé
Cellulose microcristalline
Glycolate d'amidon sodique (Type A)
Stéarate de magnésium

Pelliculage :
OPADRY® blanc, jaune, rose[1]
Cire de carnauba

[1] Le pelliculage OPADRY® contient :
Hypromellose
Macrogol

Polysorbate 80
et du dioxyde de titane E171 (tous les dosages), de l'oxyde de fer jaune E172 (50 et 100 mg) et de l'oxyde de fer rouge E172 (200 mg) en tant que colorants.

Gélules
Granules de sucre (amidon de maïs, saccharose), povidone, acétate de cellulose
Gélule :
Gélatine
Dioxyde de titane (E171)
Encre d'impression :
encre noire (oxyde de fer noir (E172), gomme laque et propylène glycol)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Comprimés pelliculés : 3 ans
Gélules : 2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Comprimés pelliculés :
A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
Plaquettes : Conserver dans l'emballage d'origine afin de garder les comprimés à l'abri de l'humidité.
Flacons : Conserver dans l'emballage d'origine et conserver le flacon soigneusement fermé afin de garder les comprimés à l'abri de l'humidité.

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Comprimés pelliculés :
Flacon en plastique opaque avec fermeture scellée qui contient 20, 28, 30, 50, 56, 60 ou 100 comprimés ; conditionnement multiple de 200 (2 x 100) comprimés. Chaque flacon contient un dessicant ne devant pas être avalé.
Plaquettes en aluminium/aluminium. Emballages de 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60 ou 100 comprimés ; conditionnement multiple de 200 (2 x 100) comprimés. Les plaquettes (alu/alu) individuelles sont emballées dans une boîte.

Gélules :
Flacon en plastique PEHD opaque avec fermeture scellée qui contient 20, 28, 60 ou 100 gélules renfermant des granules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse

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

Comprimés pelliculés
Plaquettes :
25 mg : BE184405 ; LU : 1997120591 (60 comprimés : 0242404)
50 mg : BE184387 ; LU : 1997120542 (60 comprimés : 0242449)
100 mg : BE184371 ; LU : 1997120543 (60 comprimés : 0242497)
200 mg : BE184362 ; LU : 1997120544
Flacon en plastique :
25 mg : BE398571 ; LU : 1997120591
50 mg : BE398587 ; LU : 1997120542
100 mg : BE398596 ; LU : 1997120543
200 mg : BE398605 ; LU : 1997120544

Gélules
Flacon en plastique :
15 mg : BE207426 ; LU : 2000010043 (60 gélules : 0273221)
25 mg : BE207435 ; LU : 2000010044 (60 gélules : 0273235)
50 mg : BE207444 ; LU : 2000010045 (60 gélules : 0273249)

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

Date de première autorisation :
Comprimés pelliculés
16 juin 1997
Gélules
29 novembre 1999

Date de dernier renouvellement :
30 juin 2010

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE/ DE L'APPROBATION DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 11/2023
Date de l'approbation du texte : 03/2024